

STUDIE ZUR EPIDEMIOLOGIE DER
ARTERIELLEN VERSCHLUSSKRANKHEIT
BEI DIABETIKERN

Fritz Oberparleiter

1981

Aus der III. Med. Abt. des Städt. Krankenhauses München-
Schwabing. Akadem. Lehrkrankenhaus der Universität München

Direktor (Vorstand): Prof. Dr. H. Mehnert

STUDIE ZUR EPIDEMIOLOGIE DER
ARTERIELLEN VERSCHLUSSKRANKHEIT
BEI DIABETIKERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Fritz Oberparleiter

aus
Miesbach/Obb.

Jahr
1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : PD Dr. E. Standl
Mitberichterstatter : Prof. Dr. H. Mehnert
Dekan : Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung : 16. 07. 1981



INHALTSÜBERSICHT

=====

	Seite
EINLEITUNG	1
PATIENTEN UND METHODEN	3
- Ultraschall-Doppler-Methode	7
- Elektronische Oszillographie	9
ERGEBNISSE	11
- Hypertonie	11
- Diabetesdauer	13
- Rauchen	13
- Übergewicht	13
- Serumcholesterin	15
- Serumtriglyceride	15
- Therapie des Diabetes mellitus	15
- Stoffwechselführung	16
HÄUFIGKEIT DER ARTERIELLEN VERSCHLUSSKRANKHEIT	17
VERSCHLUSSLOKALISATION	19
KORRELATION DER ARTERIELLEN VERSCHLUSSKRANKHEIT MIT DIABETESDAUER, STOFFWECHSELKONTROLLE UND WEI- TEREN KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN	23

- Arterielle Verschußkrankheit - Alter	25
- Arterielle Verschußkrankheit - Hypertonie	25
- Arterielle Verschußkrankheit - Hyperlipidämie	26
- Arterielle Verschußkrankheit - Hyperlipidämie + Hypertonie	26
- Arterielle Verschußkrankheit - Diabetesdauer	28
- Arterielle Verschußkrankheit - Rauchen, Therapie	28
- Arterielle Verschußkrankheit - Übergewicht, Geschlecht	28

KORRELATION DER VERSCHLUSSLOKALISATION MIT DEN UNTERSUCHTEN KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN	29
--	----

- Proximaler Verschußtyp	29
- Peripherer Verschußtyp	32

MEDIASKLEROSE	35
---------------	----

DISKUSSION	42
------------	----

Die Häufigkeit der arteriellen Verschußkrankheit bei Diabetikern in der Literatur	42
--	----

Repräsentativität der vorliegenden Studie	44
---	----

Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren	45
--	----

- Hypertonie	45
- Diabetesdauer	45
- Rauchen	45
- Übergewicht	46

Seite

- Hyperlipidämie	47
- Therapie des Diabetes mellitus	48

Frühdagnostik mit der Ultraschall-Doppler-Technik	48
---	----

Lokalisation der arteriellen Verschußkrankheit	51
--	----

Korrelation der Verschußlokalisation	52
--------------------------------------	----

Hypertonie bei arterieller Verschußkrankheit	55
--	----

Einfluß der Stoffwechsellage auf die arterielle Verschußkrankheit	57
---	----

Mediasklerose	58
---------------	----

ZUSAMMENFASSUNG	61
-----------------	----

LITERATUR	I - X
-----------	-------

EINLEITUNG

Das gehäufte Auftreten arteriosklerotischer Gefäßkomplikationen bei Diabetikern ist seit langem bekannt (41). In den letzten Jahrzehnten haben diese arteriosklerotischen Gefäßleiden bei diabetischen Patienten zugenommen (56) und stellen heutzutage die häufigste Todesursache in dieser Bevölkerungsgruppe dar (50). Aus den Daten der Framingham-Studie geht hervor, daß Diabetiker ein zweifach höheres Risiko für koronare Herzerkrankung und zerebrale Ischämie, sowie ein fünf-fach höheres Risiko für eine Claudicatio intermittens aufweisen als gleichaltrige Nichtdiabetiker (24). Trotz der im Durchschnitt höheren Werte der kardiovaskulären Risikofaktoren (u.a. systolische Hypertonie, Übergewicht, Serumtriglyceride) konnte die vermehrte Mortalität und Morbidität der Herz-Kreislauf-Krankheiten dadurch allein nicht erklärt werden (24, 43).

Weiterhin bestehen in der Literatur gegensätzliche Ansichten über den Einfluß der Diabetesdauer und der Stoffwechselführung auf die Entstehung der diabetischen Makroangiopathie. Ungeklärt ist bislang, ob die arteriosklerotischen Wandveränderungen der großen Gefäße eine von der Stoffwechselführung unabhängige Begleiterscheinung des Diabetes mellitus darstellen, oder ob sie die Folge der Hyperglykämie sind.

Eine mit nicht-invasiven Methoden leicht faßbare Form der Makroangiopathie stellt die arterielle Verschußkrankheit der Extremitäten (AVK) dar, die bei Diabetikern eine Prädisposition für die Unterschenkelarterien zeigt (2, 8, 10, 17, 19). Trotz dieser Besonderheit ist eine Beziehung von Gefäßrisiken zur Lokalisation des arteriellen Verschlusses bisher nicht untersucht worden.

Aufgabe der vorliegenden Studie ist es gewesen, eine Reihenuntersuchung bei ambulant behandelten Diabetikern durchzuführen, bei der als Screening-Methode für die arterielle Verschußkrankheit die Ultraschall-Doppler-Technik benützt wurde. Hiermit ist es gelungen, nicht nur Frühformen der arteriellen Verschußkrankheit zu erfassen, sondern auch Hinweise für das Bestehen einer ausgeprägten Mediasklerose der Arterien zu erhalten. Alle erhobenen Befunde sind auf Korrelationen mit kardiovaskulären Risikofaktoren, Diabetesdauer und der Stoffwechselführung überprüft worden.

PATIENTEN UND METHODEN

Im Zeitraum vom 1. November 1976 bis zum 31. März 1977 nahmen 623 Patienten der Stoffwechselambulanz der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing an einer Reihenuntersuchung zur Früherkennung der Hypertonie und der arteriellen Verschußkrankheit bei Diabetikern teil. Die Untersuchung erfaßte nahezu alle Patienten, die im vorgenannten Zeitraum in der Ambulanz behandelt wurden. Hierbei handelte es sich um klinisch manifeste Diabetiker aller Altersklassen. Bei den meisten Diabetikern handelte es sich um Patienten, die lediglich zur Stoffwechselkontrolle überwiesen waren. Patienten, die wegen besonderer Komplikationen, zum Beispiel Fußläsionen, von ihren Hausärzten geschickt waren, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Die Untersuchung sowie die anfallende Blutentnahme erfolgte morgens etwa eine Stunde nach dem Frühstück. Bei allen Patienten wurde eine sorgfältige Anamnese erhoben mit besonderer Berücksichtigung von Beschwerden im Sinne einer Claudicatio intermittens, Schmerzen und Kältegefühl in den Füßen sowie der Rauchgewohnheiten.

Nach einer Ruhezeit von fünf Minuten bei entspanntem Liegen wurde an beiden Armen der Blutdruck nach Riva-Rocci dreimal im Abstand von zwei Minuten gemessen. Die Messung geschah nach den Richtlinien einer Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung (27). Hierbei und bei den weiteren Messungen fanden 13 cm breite Manschetten mit geeichten Tonometern der Firma Erka Verwendung. Der niedrigste gemessene Wert wurde als Referenzwert genommen und allen Auswertungen zugrunde gelegt.

Danach wurde mit der Ultraschall-Doppler-Technik der systolische Blutdruck an sechs Meßpunkten ermittelt. Als Meßstellen wurden die beiden Aa. radiales proximal der Handgelenke,

die Aa. tibiales posteriores am hinteren Rand des Innenknöchels und die Aa. dorsales pedis am Fußrücken gewählt. Die Blutdruckmanschetten wurden am Oberarm und am distalen Unterschenkel angelegt.

Auf diese Weise ließen sich Druckdifferenzen zwischen Armen und Beinen oder von einer Extremität zur kontralateralen Seite messen. Diese Differenzen konnten als Hinweise für das Vorliegen einer arteriellen Verschußkrankheit gewertet werden. Eine Verminderung des systolischen Drucks in den Beinarterien von 30 mmHg und mehr gegenüber den Armgefäßen oder als Seitendifferenz wurde als sicheres Zeichen für das Vorliegen einer arteriellen Verschußkrankheit angesehen. Dieses Kriterium wurde in Anlehnung an Schoop (52) gewählt. Nicht supprimierbare Doppler-Signale oder eine Durcküberhöhung an nicht-ödematösen Extremitäten von mehr als 50 mmHg wurden als Zeichen einer ausgeprägten Mediasklerose (Typ Mönckeberg) betrachtet. Dies geschah nach den Richtlinien von Reimann und Bollinger (45).

Nach diesen Kriterien wurden im Screening alle angiologisch Erkrankten ermittelt. Diese Gruppe wurde einer genaueren angiologischen Nachuntersuchung unterzogen. Dabei wurde die Ultraschall-Doppler-Untersuchung wiederholt und die großen Arterien der Extremitäten palpiert als auch auskultiert. Zusätzlich wurde die Durchblutung der Extremitäten durch ein elektronisches Oszillogramm vor und nach Belastung dokumentiert.

Die Beurteilung der Oszillographiebefunde geschah nach Schoop (53). Hierbei richtete sich das Augenmerk vor allem auf Seitenunterschiede.

Das Ergebnis der Belastungsoszillographie wurde als pathologisch gewertet, wenn im Anschluß an die Belastung von 30 Zehenständen bzw. Faustschlüssen die Amplituden der Volumenpulse nach einer Minute im Vergleich zur Ruhe noch deutlich vermindert waren und nach zwei Minuten den Ausgangswert noch

nicht überschritten hatten. Bei Vorliegen solcher Befunde wurde eine arterielle Verschußkrankheit als gesichert angenommen. Ein peripherer Verschußtyp wurde diagnostiziert, wenn die Arteria poplitea gut zu tasten war, und direkt unterhalb des Knies unauffällige Oszillationen gefunden wurden. Fanden sich bei dieser Konstellation zusätzliche Strömungsgeräusche über der Arteria iliaca, femoralis oder poplitea, so wurde der Verschußtyp als "peripher mit zusätzlichen proximalen Stenosen" eingestuft. Als femoro-poplitealer Verschußtyp in der gewählten Klassifizierung galt, wenn das Oszillogramm bereits in Höhe des distalen Oberschenkels oder der Wade Veränderungen bei nicht tastbarer Arteria poplitea zeigte, der Leistenpuls jedoch gut tastbar und darüber bei der Auskultation kein Geräusch zu hören war. Für den Beckentyp der arteriellen Verschußkrankheit waren ein verändertes Oszillogramm des Oberschenkels, auskultierbare Geräusche in der Leiste und unter Umständen ein vermindert tastbarer Puls an dieser Stelle die geforderten Kriterien.

Die Abnahme der Oszillogramme erfolgte in drei Etagen an den unteren Extremitäten mittels aufblasbarer Druckmanschetten. Auf diese Weise ließen sich die pulsatorischen Druck- und Volumenschwankungen der Bein Gefäße registrieren. Eine genauere Beschreibung der Oszillographie ist aus dem separaten Kapitel "Elektronische Oszillographie" zu entnehmen.

Zur Beurteilung der Risikofaktoren war die Festlegung von Klassen und Grenzwerten notwendig.

Als Sollgewicht wurde der Größen/Gewichtsindex nach Broca abzüglich 10 Prozent bei Männern und 15 Prozent bei Frauen gewählt (57). Als Übergewicht wurde ein Mehrgewicht von 20 Prozent des Solls und darüber bezeichnet.

Nach den Kriterien der Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) wurden Patienten mit Blutdruckwerten von 160/95 mmHg und

mehr als Hypertoniker eingestuft. Blutdruckwerte ab 200/110 mmHg sind hier als Hypertonie II bezeichnet. Bei 502 Patienten konnte die Konzentration des Cholesterins und der Triglyceride im Serum bestimmt werden. Die Analysen wurden enzymatisch nach Standardmethoden durchgeführt (46, 60). Erhöhte Werte wurden für das Serumcholesterin ab 220 mg/dl (5,7 mmol/l) und für die Serumtriglyceride ab 170 mg/dl (1,94 mmol/l) angenommen. Als Raucher wurden nur Zigarettenraucher bezeichnet, die entweder früher länger als ein Jahr geraucht hatten (Raucher I) oder derzeit noch rauchten (Raucher II).

Als Kriterium der Stoffwechselkontrolle wurde eine Verteilung aller vorliegenden Blutzuckerwerte der letzten Jahre erstellt und deren Medianwerte (50-Perzentile) sowie als Ausmaß der Streuung die 25- und 75-Perzentile bestimmt. Die Verteilungskurven wurden nur errechnet, wenn mindestens 12 Blutzuckerbestimmungen vorlagen. 302 Patienten konnten damit erfaßt werden.

Die statistische Berechnung erfolgte aus Kontingenztafeln mittels der Chi-Quadrat-Analyse. Als Maß für die Straffheit des Zusammenhangs der untersuchten Merkmale wurde der korrigierte Kontingenzkoeffizient nach Pearson ($CC_{\text{kor.}}$) angewendet (48). Darüber hinaus wurden für alle geprüften Merkmale die Verteilungskurven erstellt.

An dieser Stelle soll noch näher auf die Ultraschall-Doppler-Methode und die elektronische Oszillographie eingegangen werden.

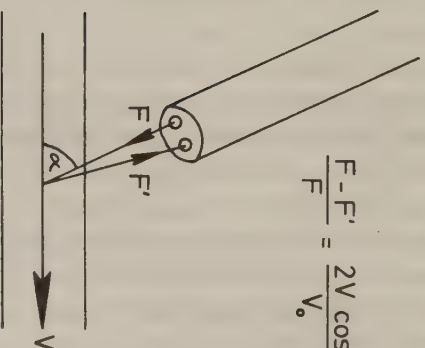
Ultraschall-Doppler-Methode

Bei der Messung finden ein Ultraschall-Doppler-Gerät der Firma Parks-Electronics vom Typ - Model 802-A - und ein Kopfhörer der Firma Sony vom Typ - DR-7A - Verwendung. Diese Methode ähnelt der Blutdruckmessung nach Riva-Rocci, jedoch wird dabei das Stethoskop durch die Meßsonde des Ultraschall-Dopplers ersetzt. Über die bleistiftförmige Sonde, an deren Ende sich piezoelektrische Kristalle befinden, werden kontinuierlich Ultraschallwellen im Frequenzbereich von 5 bis 10 Megahertz ausgesendet und empfangen (Abbildung 1). Die Sonde wird unter Kontaktvermittlung eines Ultraschallgels über einem perkutan zugänglichen Gefäß drucklos auf die Haut aufgesetzt. Die emittierten Ultraschallwellen werden am strömenden Blut reflektiert, und es kommt entsprechend dem physikalischen Doppler-Prinzip zu einer Frequenzverschiebung nach der Gleichung in Abbildung 1 (39). Diese Frequenzverschiebung wird elektronisch verstärkt über einen Kopfhörer hörbar gemacht.

Zur Blutdruckmessung wird mit der Sonde das zu messende Gefäß aufgesucht und durch kleine Verschiebungen das Strömungsmaximum gefunden. Dann wird die zuvor proximal des Meßpunkts angelegte Blutdruckmanschette in üblicher Weise suprasystolisch aufgepumpt, bis kein Strömungssignal mehr zu hören ist. Unter Beobachtung des Tonometers läßt man den Druck in der Manschette ab mit einer Geschwindigkeit von 2 bis 3 mmHg in der Sekunde. Bei Wiederauftreten der Strömungssignale läßt sich am Tonometer der systolische Druck des gemessenen Gefäßes ablesen. Eine Bestimmung des diastolischen Drucks kann mit diesem Verfahren nicht vorgenommen werden.

Der Stylos des Dopplergeräts sendet über Kristalle Ultraschallwellen der Frequenz F und der Ausbreitungsgeschwindigkeit V_0 . Diese werden am strömenden Blut (Geschwindigkeit V) reflektiert und mit der modulierten Frequenz F' wieder vom Stylos aufgenommen. Der Auftreffwinkel der Wellen wird mit α bezeichnet.

$$\frac{F - F'}{F} = \frac{2V \cos \alpha}{V_0}$$



Elektronische Oszillographie

Gemessen wird hierbei mit einem - Infraton-Pulsoszillographen - der Firma Boucke nach Boucke-Brecht vom Typ - OS 22 -. Dem liegenden Patienten werden am distalen Oberschenkel, am proximalen Unterschenkel und oberhalb der Knöchel die aufblasbaren Druckmanschetten des Oszillographen angelegt. Bei einem konstanten Entlastungsdruck von ca. 80 mmHg und schnellem Paplervorschub des Schreibgeräts werden zuerst die Volumenpulswellen aufgezeichnet. Dies läßt die Beurteilung der Einzelpulswellen auf Deformationen zu. Danach schreibt man bei kontinuierlich fallendem Manschettendruck und langsamer Papiergeschwindigkeit die sogenannten Spindeloszillogramme (synonym "Stufenoszillogramme"). Auf diese Weise lassen sich Seitendifferenzen in der Durchblutung optisch dokumentieren.

Zur Vervollständigung der oszillographischen Untersuchung ist ein Belastungoszillogramm anzufertigen. Die Belastungoszillographie basiert auf der Tatsache, daß die Mehrdurchblutung eines durchblutungsgestörten Gebietes bei Belastung mit einer Verminderung des poststenotischen Blutdrucks und der Blutdruckamplitude einhergeht. Diese Druckreduktion fällt um so ausgeprägter und länger aus, je schlechter das Strombahnhindernis kompensiert ist. Im Oszillogramm läßt sich die erwähnte Drucksenkung an der sogenannten negativen Reaktion erkennen, einem Verschwinden oder einer erheblichen Verkleinerung der registrierten Oszillationen im Anschluß an die muskuläre Belastung des betroffenen Gefäßgebietes. Ausmaß und Dauer dieser negativen Reaktion geben unter Berücksichtigung der Verschlußlokalisation einen guten Anhalt für den Kompensationsgrad eines stenosierenden Gefäßprozesses. Die Belastungoszillographie ermöglicht und sichert die Diagnose hämodynamisch wirksamer Stenosen proximal der Popliteagabelung.

Diese häufig gut kompensierten Verschlüsse oder hochgradigen Stenosen der Arteria femoralis, die nicht immer eindeutige Veränderungen im Ruhe-Oszillogramm hervorrufen, geben sich durch die pathologische Belastungsreaktion zu erkennen. Die Belastungsarbeit besteht in diesem Fall in der Ausführung von 30 Zehenständen (oder Faustschlüssen bei Messungen an der oberen Extremität). Diese hat der Patient innerhalb einer halben Minute durchzuführen. Im Abstand von $1/2$, 1, 2 und bei schlecht kompensierten Stenosen von mehreren Minuten nach Abschluß der Belastung wird dann jeweils ein weiteres Spindeloszillogramm aufgezeichnet. Der zeitliche Abstand der reaktiven Hyperämie zur Belastung zeigt wie oben beschrieben den Grad der Kompensation einer hämodynamisch wirksamen Stenose oder eines Verschlusses.

ERGEBNISSE

=====

Das untersuchte Diabetikerkollektiv umfaßte 623 Patienten. Davon waren 368 weiblichen und 255 männlichen Geschlechts. Es handelte sich hierbei ausschließlich um Überweisungspatienten, die allein zur Behandlung und Kontrolle ihres Diabetes mellitus die Stoffwechselambulanz aufsuchten. Ansonsten wurden sie von ihrem Hausarzt behandelt.

Das Kollektiv zeigte eine deutliche Überrepräsentanz der höheren Lebensalter, in denen vor allem die weiblichen Patienten überwogen. 50,6 Prozent der Untersuchten waren 60 Jahre und älter. In dieser Altersgruppe über 60 Jahre waren jedoch 66,9 Prozent Frauen. Dahingegen machte der Anteil der Patientinnen bei den 1 - 59jährigen nur 50,6 Prozent aus. Insgesamt lag der Median (50-Perzentile) für das Lebensalter der untersuchten Diabetiker bei 60 Jahren (Konfidenzintervall zu 5.0 Prozent: 57 und 62 Jahre). Hierzu sei auch auf Tabelle 1 verwiesen.

Die Studie erfaßte die Risikofaktoren: Hypertonie, Diabetesdauer, Rauchen, Übergewicht, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und die Art der Diabetesbehandlung. Für diese kardiovaskulären Risikofaktoren ergaben sich nachstehende Zahlen und Ergebnisse.

Hypertonie

Es fanden sich 314 (50,4 Prozent) Hypertoniker aller Schweregrade. Davon hatten 226 (36,3 Prozent aller Patienten) Blutdruckwerte von 160/95 mmHg bis 199/109 mmHg; weitere 48 Patienten (7,7 Prozent) zeigten Werte über 200/110 mmHg.

VERTEILUNG DES KOLLEKTIVS AMBULANTER DIABETIKER NACH ALTER UND GESCHLECHT

	A L T E R S K L A S S E N (J A H R E)							
	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
FRAUEN	20	23	34	25	54	112	84	15
MÄNNER	10	19	29	56	38	58	39	7
INSGESAMT	30	42	63	81	92	170	123	22
%	4,8	6,7	10,0	13,0	14,8	27,3	19,7	3,5

TABELLE 1

Nur 40 Hypertoniker (6,4 Prozent des Gesamtkollektivs) waren medikamentös so eingestellt, daß sich bei ihnen Blutdruckwerte unter der Grenze von 160/95 mmHg ergaben (21). Abbildung 2 zeigt die Verteilung nach dem Alter.

Diabetesdauer

Bezüglich der Diabetesdauer überwog die Gruppe der Patienten, bei welcher eine diabetische Stoffwechsellage nicht länger als zehn Jahre bekannt war; sie hatte einen Umfang von 62,8 Prozent des Gesamtkollektivs. Die Spannweite bezüglich der Diabetesdauer reichte vom neuentdeckten Diabetes bis zu einem Verlauf über 50 Jahre. Die mediane Dauer lag bei 7 Jahren (Konfidenz zu 5.0 Prozent: 6 und 8 Jahre), die 25-Perzentile bei 3 und die 75-Perzentile bei 13 Jahren.

Rauchen

Bei allen Patienten wurde eine Anamnese bezüglich des Rauchens erhoben. Es ergab sich, daß 131 (21 Prozent) Patienten aktive Raucher waren und 117 (18,8 Prozent) früher länger als ein Jahr Zigaretten geraucht hatten.

Übergewicht

Übergewichtig waren nach den festgelegten Kriterien 261 (42,9 Prozent) von 609 Patienten; bei 14 Personen konnte das Gewicht nicht erhoben werden.

Hypertonie bei Diabetikern Prozentuale Verteilung nach Altersgruppen

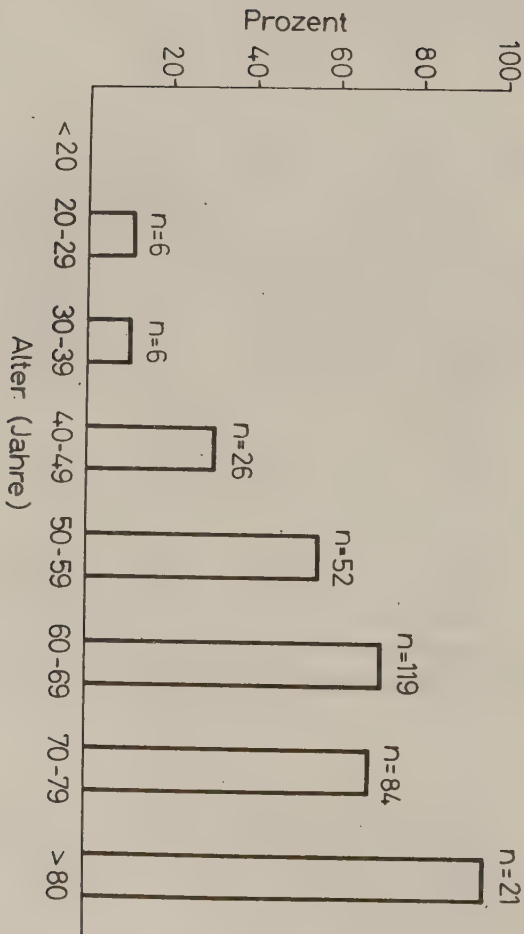


ABBILDUNG 2

Serumcholesterin

Bei 500 der 623 Untersuchten wurde ein aktueller Wert des Serumcholesterins bestimmt, 138 Patienten hatten dabei am Tag der Untersuchung eine Konzentration von über 220 mg/dl (5,69 mmol/l). Für die Hypercholesterinämie ergab sich folglich ein Anteil von 27,6 Prozent. Die mediane Cholesterinkonzentration lag bei 188,5 mg/dl (Konfidenzintervall zu 5.0 Prozent: 182 bis 195 mg/dl); 25 Prozent der Bestimmungen lagen unter 161 mg/dl und 75 Prozent unter 223 mg/dl.

Serumtriglyceride

Ein aktueller Wert der Triglyceridkonzentration im Serum wurde bei 502 Patienten gewonnen. Hiervon lag bei 194 Patienten (38,6 Prozent) die Konzentration höher als der Grenzwert von 170 mg/dl (1,94 mmol/l). Der Median für die Konzentration der Triglyceride im Serum lag bei 141 mg/dl. (Konfidenzintervall zu 5.0 Prozent: 134 bis 155 mg/dl); 25 Prozent der 502 Untersuchten zeigten aktuelle Werte bis 100 mg/dl; 75 Prozent lagen im Bereich bis zu 219 mg/dl. Auffallend groß war bei den Bestimmungen der Triglyceride die Spannweite; hier zeigten sich Konzentrationen von 31 bis 1345 mg/dl im Serum.

Therapie des Diabetes mellitus

Das Kollektiv ließ sich nach der Art der Diabetesbehandlung in drei Gruppen aufteilen:

320 Patienten wurden mit Insulin behandelt; dies entspricht 51,4 Prozent des Gesamtkollektivs. Erwartungsgemäß war diese Gruppe in den Altersklassen bis 49 Jahre am stärksten vertreten; so stellte sie in der Klasse der 20 - 29jährigen

85 Prozent, fiel in der nächsten Klasse (30 - 39 Jahre) auf 73 Prozent und bei den 40 - 49jährigen auf immerhin noch 60,9 Prozent der Patienten. In den weiteren Altersklassen betrug der Anteil an Insulinpatienten durchschnittlich noch 43 Prozent.

Bei weiteren 192 Patienten erfolgte die Therapie mit oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffderivate wie auch zum Teil zusätzlich mit Biguaniden). Sie bildeten damit 30,2 Prozent des Gesamtkollektivs. Der prozentuale Anteil dieser Behandlungsgruppe war in den Altersklassen bis 49 Jahre niedrig. Er betrug 0 Prozent bei den Untersuchten bis zu 19 Jahren und 2,4 beziehungsweise 3,2 Prozent in den beiden folgenden Klassen. Bei den 40 - 49jährigen machte diese Gruppe bereits 18,5 Prozent aus. Danach stieg der Anteil sprunghaft an; in der Klasse der 50 - 59jährigen wurden 42,4 Prozent der Diabetiker mit oralen Antidiabetika behandelt; in den verbleibenden Altersklassen bis zum 89. Lebensjahr betrugen die Häufigkeiten 51,8 (60 - 69 Jahre), 38,2 (70 - 79 Jahre) und 45,5 Prozent (80 - 89 Jahre).

Die Gruppe der Patienten, die ausschließlich mit Diät behandelt wurden, umfaßte 101 Personen (16,2 Prozent des Gesamtkollektivs). Die prozentuale Häufigkeit dieser Gruppe schwankte innerhalb der Altersklassen am wenigsten (± 5 Prozent), wobei sich auch keinerlei Alterstrend erkennen ließ.

Stoffwechselführung

Als weiterer Risikofaktor konnte bei 302 Patienten (48,5 Prozent) die Stoffwechselführung miteinbezogen werden. Bei dieser Gruppe lagen 12 oder mehr Bestimmungen der Blutglukose aus den letzten Jahren vor.

Als Grenzwert für die DiabetesEinstellung wurde ein medianer Blutzuckerwert von 180 mg/dl (10,00 mmol/l) gewählt.

Dabei fand sich in der untersuchten Gruppe, daß 202 Patienten (66,9 Prozent) über dieser gewählten Grenze lagen.

Die mediane Blutzuckerkonzentration der Gruppe lag bei 200 mg/dl (11,1 mmol/l) mit einem Konfidenzintervall zu 5.0 Prozent von 192 bis 205 mg/dl (10,66 mmol/l bis 11,38 mmol/l); die 25-Perzentile ergab sich mit 168 mg/dl (9,32 mmol/l) und die 75-Perzentile mit 229 mg/dl (12,70 mmol/l).

Abbildung 3 zeigt die Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Gesamtpopulation.

HÄUFIGKEIT DER ARTERIELLEN VERSCHLUSSKRANKHEIT

Die Screeninguntersuchung mit der Ultraschall-Doppler-Methode zeigte bei 181 Patienten (29 Prozent des Gesamtkollektivs) eine Erniedrigung des systolischen Blutdrucks an mindestens einem Bein gegenüber den Armen um 10 mmHg oder mehr.

Zwar muß davon ausgegangen werden, daß bei diesen Patienten bereits zum Teil stenotische Gefäßveränderungen vorlagen, eine eindeutige arterielle Verschlußkrankheit wurde jedoch nur bei 99 Patienten (16 Prozent der Gesamtheit) angenommen, die eine Druckdifferenz von 30 mmHg oder mehr aufwiesen.

Die Häufigkeit der arteriellen Verschlußkrankheit nahm mit dem Alter deutlich zu. So hatten in der Gruppe der Patienten im Alter von 1 bis 49 Jahren nur 3,2 Prozent von 216 Untersuchten eine Makroangiopathie. In den folgenden Altersklassen der 50 - 59jährigen und der 60 - 69jährigen zeigte sich eine Morbidität von 9,8 beziehungsweise 17,6 Prozent.

Prozentuale Häufigkeit von kardiovaskulären Risikofaktoren bei unausgewählten Diabetikern

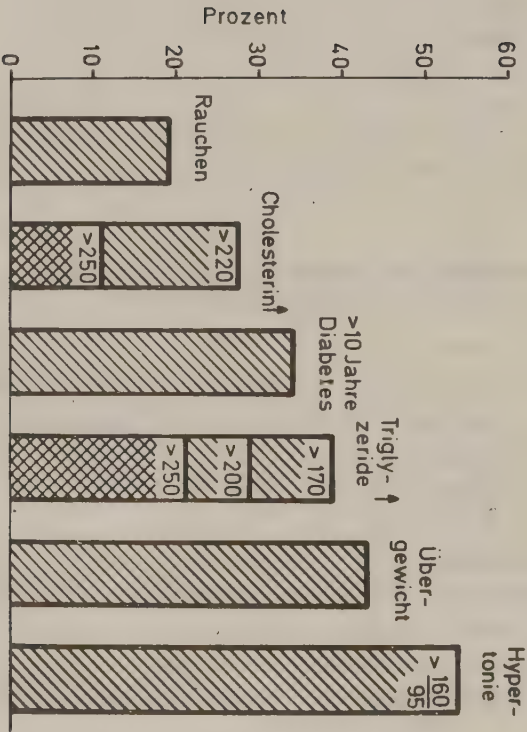


ABBILDUNG 3

Bei den 70 - 79jährigen erwiesen sich 33,3 Prozent der Untersuchten als betroffen, und in der Altersklasse über 80 Jahre waren mit 54,5 Prozent bereits mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten erkrankt (Abbildung 4).

Zog man bei der Verteilung der arteriellen Verschußkrankheit bezüglich des Alters zusätzlich das Geschlecht der Untersuchten mit in Betracht, so fanden sich dabei deutliche Abweichungen in der Geschlechtsverteilung. Während bei den Männern die Morbidität bereits ab dem 50. Lebensjahr erkennbar anstieg, geschah dies bei den Frauen erst in der nächsthöheren Altersdekade und zudem in geringerem Ausmaß. Insgesamt lag die Erkrankungshäufigkeit bei den untersuchten Frauen mit 14,4 Prozent erkennbar unter der der Männer mit 18,0 Prozent. Tabelle 2 erläutert diese Sachverhalte.

Unterteilte man die Gruppe der Verschußkranken nach klinischen Stadien (Abbildung 5), so fand sich bei 35 Prozent der Erkrankten eine Claudicatio intermittens (Stadium II nach Fontaine-Ratschow); 8 Prozent hatten eine ischämische Fußläsion oder waren deshalb amputiert worden (hier als Stadium IV bezeichnet). Bei 57 Prozent der Gruppe wurde eine Erkrankung bei fehlenden subjektiven Beschwerden (Stadium I) diagnostiziert. Ein Stadium III, das heißt Patienten mit Ruheschmerzen, wurde unter den ambulanten Patienten nicht beobachtet.

VERSCHLUSSLOKALISATION

Ganz überwiegend trat die arterielle Verschußkrankheit an den unteren Extremitäten auf. Nur 0,6 Prozent aller untersuchten Patienten und 4 Prozent der Patienten mit Verschuß-

Arterielle Verschlusskrankheit bei Diabetikern
(Reihenuntersuchung mit der Ultraschall-Doppler-Methode)
Prozentuale Verteilung nach Altersgruppen

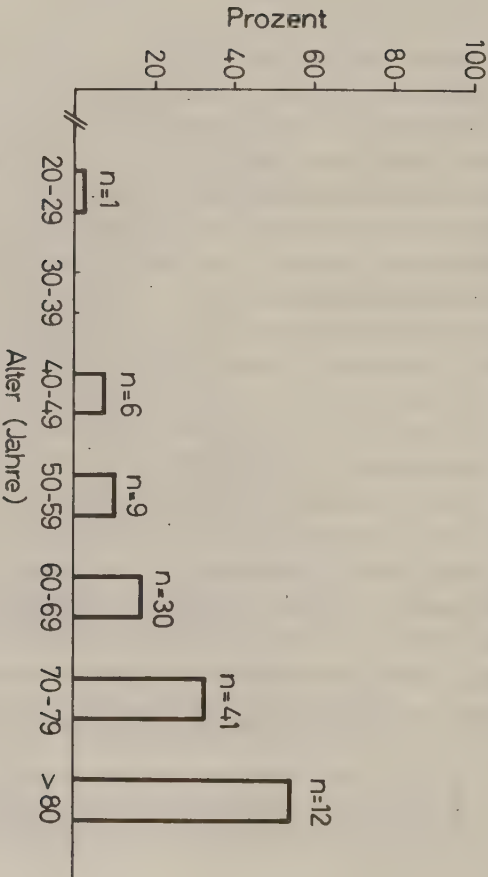
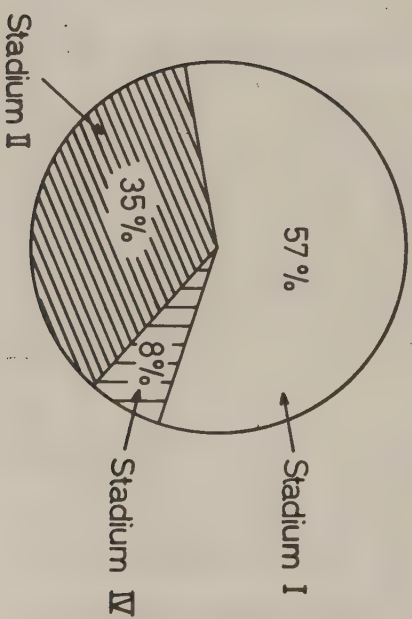


ABBILDUNG 4

PROZENTUALER ANTEIL UND HÄUFIGKEIT VON ARTERIELLER VERSCHLUSSKRANKHEIT (AVK) BEI
DIABETISCHEN FRAUEN UND MÄNNERN IN DEN ALTERSKLASSEN

	A L T E R S K L A S S E N (JAHRE)				AVK INSGESAMT
	10-49	50-59	60-69	70-79	80 +
DIABETIKER INSGESAMT					
FRAUEN (n=368)	1.9% (n=2)	1.9% (n=1)	15.2% (n=12)	31.0% (n=26)	46.7% (n=7)
MÄNNER (n=255)	4.4% (n=5)	21.1% (n=8)	22.8% (n=13)	38.5% (n=15)	71.4% (n=5)
Σ (n=623)					Σ 15.9% (n=99)

Arterielle Verschlusskrankheit bei Diabetikern
(Reihenuntersuchung mit der Ultraschall-Doppler-Methode)
Einteilung nach klinischen Stadien (n = 99)



ABILDUNG 5

krankheit wiesen eine Durchblutungsstörung an der oberen Extremität auf.

Am häufigsten zeigte sich der periphere Verschlußtyp der Beine; er erbrachte eine Häufigkeit von 10 Prozent im Gesamtkollektiv und von 63,6 Prozent in der Gruppe der Verschlußkranken. Hier war allerdings noch weiter zu unterscheiden. Der isolierte, auf die Peripherie beschränkte Verschlußtyp würde bei 6,1 Prozent aller Patienten und 38,4 Prozent der Erkrankten beobachtet; in der Kombination mit zusätzlichen proximalen Stenosen zeigte sich die Verschlußkrankheit vom peripheren Typ außerdem bei 4 Prozent der Gesamtheit und damit 25,3 Prozent der erkrankten Gruppe. Der femoro-popliteale Typ der Verschlußerkrankung nahm in der Morbidität die zweite Stelle ein mit 4,1 Prozent im Gesamtkollektiv und 26,3 Prozent bei den Erkrankten.

Die seltenste Verschlußlokalisation der unteren Extremität stellte der Beckentyp dar, der insgesamt nur 1,0 Prozent auftrat und bei den Verschlußkranken einen Anteil von 6,1 Prozent einnahm. Zur Erläuterung zeigt dies Tabelle 3 in der Übersicht.

KORRELATION DER ARTERIELLEN VERSCHLUSSKRANKHEIT MIT DIABETESDAUER, STOFFWECHSELKONTROLLE UND WEITEREN KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN

Im Vergleich der Risikofaktoren bei Diabetikern mit und ohne arterielle Verschlußkrankheit mußte das Alter berücksichtigt werden. Dies ergab sich aus den vorherigen Ergebnissen, die neben der Zunahme der arteriellen Verschlußkrankheit auch eine Häufung von kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem steigenden Lebensalter zeigten. Um den dominierenden Faktor

ARTERIELLE VERSCHLUSSKRANKHEIT BEI DIABETIKERN:

EINTEILUNG NACH VERSCHLUSSLOKALISATION (n=99)

BECKENTYP	6,1%
FEMOROPLOPITEALER TYP	26,3%
PERIPHERER TYP INSGESAMT	63,6%
- ISOLIERT	38,4%
- MIT PROXIMALEN STENOSEN	25,3%
SCHULTER-OBERARM TYP	4,0%

"Alter" zu eliminieren, wurde neben den Korrelationen beim Gesamtkollektiv der Patienten eine Gegenüberstellung von Diabetikern gleichen Alters gewählt. Hierzu bot sich die Klasse der 60 - 79jährigen an. Sie zählte mit 293 Patienten 47 Prozent des Gesamtkollektivs und enthielt mit 71 Patienten 71,7 Prozent der Gruppe der Verschlußkranken.

Als Maß für die Straffheit der Korrelationen war der korrigierte Kontingenzkoeffizient nach Pearson gewählt worden. Dieser Koeffizient durfte jedoch nur berechnet werden, wenn bei den untersuchten Merkmalen ein signifikanter Zusammenhang bestand (48).

Arterielle Verschlußkrankheit - Alter

Keineswegs unerwartet war der signifikante Zusammenhang zwischen arterieller Verschlußkrankheit und dem Lebensalter. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ für die Signifikanz der Korrelation im Gesamtkollektiv ergab sich ein korrigierter Pearson'scher Kontingenzkoeffizient von 0.46. Damit stand das Lebensalter an erster Stelle der Risikofaktoren.

Arterielle Verschlußkrankheit - Hypertonie

Die Hypertonie stand an dritter Stelle bei Betrachtung des Pearson'schen Kontingenzkoeffizienten. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ für die Signifikanz des Zusammenhangs zeigte sich im Gesamtkollektiv ein Kontingenzkoeffizient von $CC_{\text{korr.}} = 0.34$.

Bei einem Vergleich von gleichaltrigen Diabetikern mit und ohne arterielle Verschlußkrankheit in der Altersgruppe 60 - 79 Jahre wiesen Patienten mit Durchblutungsstörungen häufi-

ger erhöhte Blutdruckwerte auf. Es fand sich bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,025$ ein Kontingenzkoeffizient $CC_{\text{kor.}} = 0.19$. Bei Patienten mit einer arteriellen Verschußkrankheit zeigte sich auch häufig eine schwere Form der Hypertonie (mehr als 200/110 mmHg). Sie imponierte in der Gruppe der Verschußkranken mit einer Häufigkeit von 20 Prozent gegenüber 7,7 Prozent im Gesamtkollektiv (Abbildung 6).

Arterielle Verschußkrankheit - Hyperlipidämie

Als Parameter für die Hyperlipidämie waren die Erhöhung des Serumcholesterinspiegels und der Serumtriglyceride gewählt worden.

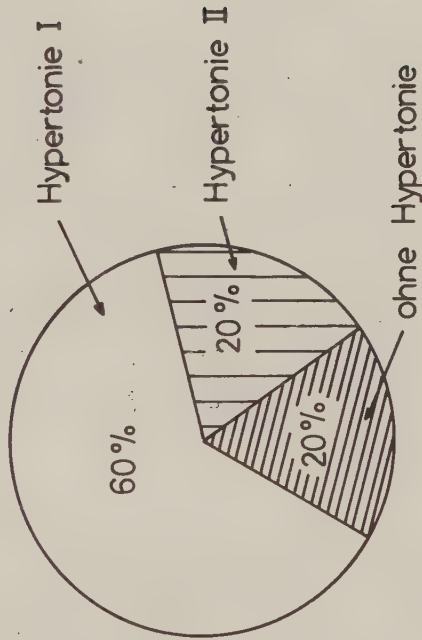
Für die Hypertriglyceridämie ergab sich ein signifikanter Zusammenhang im Gesamtkollektiv mit der arteriellen Verschußkrankheit bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$. Der korrigierte Kontingenzkoeffizient nach Pearson errechnete sich mit $CC_{\text{kor.}} = 0.24$.

In der Klasse der 60 - 79jährigen fand sich kein signifikanter Zusammenhang mehr zur arteriellen Verschußkrankheit. Eine signifikante Korrelation der Hypercholesterinämie zur arteriellen Verschußkrankheit wies weder das Gesamtkollektiv noch die Klasse der 60 - 79jährigen auf.

Arterielle Verschußkrankheit - Hyperlipidämie + Hypertonie

Wegen der engen Assoziation der Hypertonie mit der Erhöhung der Triglyceridkonzentration im Serum bei Diabetikern (19) wurde auch die Kombination beider Faktoren zur arteriellen Verschußkrankheit in Beziehung gesetzt. Diese Kombination erwies sich bei den Verschußkranken als signifikant häufiger ($p < 0,001$ im Gesamtkollektiv) und ergab in der Ge-

Häufigkeit und Ausmaß von Hypertonie bei Diabetikern mit arterieller Verschußkrankheit (n = 99)



samtheit der Untersuchten einen Kontingenzkoeffizienten $CC_{\text{korr.}} = 0.35$. In der gesondert betrachteten Altersklasse zeigte sich bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,025$ ein korrigierter Koeffizient von 0.21.

Arterielle Verschußkrankheit - Diabetesdauer

Neben dem Lebensalter den deutlichsten Zusammenhang mit der arteriellen Verschußkrankheit zeigte die Dauer des Diabetes mellitus. Im Gesamtkollektiv errechnete sich bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,001$ für die Signifikanz des Zusammenhangs der Pearson'sche Kontingenzkoeffizient mit $CC_{\text{korr.}} = 0.25$.

Arterielle Verschußkrankheit - Rauchen, Therapie

Im Gesamtkollektiv ergab sich keine signifikante Beziehung von Rauchen und der Behandlung mit Insulin zur arteriellen Verschußkrankheit.

Bei den 60 - 79jährigen erwiesen sich diese Korrelationen jedoch als signifikant. Die Therapie mit Insulin korrelierte zur arteriellen Verschußkrankheit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,025$ und erbrachte einen Kontingenzkoeffizienten $CC_{\text{korr.}} = 0.19$. Die Korrelation von Rauchen und Verschußkrankheit war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ behaftet und ergab $CC_{\text{korr.}} = 0.17$.

Arterielle Verschußkrankheit - Übergewicht, Geschlecht

In dieser Studie ergab sich kein signifikanter Zusammenhang der arteriellen Verschußkrankheit mit dem Risikofaktor "Übergewicht". Auch die Korrelation mit der Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht erwies sich als nicht signifikant.

Tabelle 4 zeigt die besprochenen Sachverhalte, wobei die Risikofaktoren nach dem korrigierten Kontingenzkoeffizienten nach Pearson geordnet sind. Abbildung 7 weist auf die deutliche Häufung kardiovaskulärer Risikofaktoren einschließlich des Übergewichts bei verschlußkranken Diabetikern hin.

KORRELATION DER VERSCHLUSSLOKALISATION MIT DEN UNTERSUCHTEN KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN

Unterschied man die arterielle Verschlußkrankheit nach der Lokalisation der Stenosen und Obliterationen grob in die Gruppe der proximalen Verschlußtypen (Becken-, femoropoplitealer Typ) und in die Gruppe der mehr diabetesspezifischen distalen arteriellen Verschlußkrankheit, so fanden sich hinsichtlich der Korrelationen zu den untersuchten Gefäßrisiken deutliche Unterschiede.

Proximaler Verschlußtyp

Patienten mit einem proximalen Verschlußtyp wiesen eine Häufung kardiovaskulärer Risikofaktoren auf im Vergleich mit gefäßgesunden Diabetikern. Ein Zusammenhang der proximalen arteriellen Verschlußkrankheit mit dem gleichzeitigen Auftreten von zwei oder mehr Gefäßrisiken erwies sich als signifikant ($p < 0,025$) und ergab einen korrigierten Kontingenzkoeffizienten von $CC_{\text{korr.}} = 0.25$.

Signifikant gehäuft fanden sich in dieser Gruppe die Raucher (Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,025$), Der korrigierte Kontingenzkoeffizient errechnete sich hierfür mit 0.20. Die überwiegende Therapieform bei den 60 - 79Jährigen mit proximalem Verschlußtyp war die Behandlung mit oralen Anti-

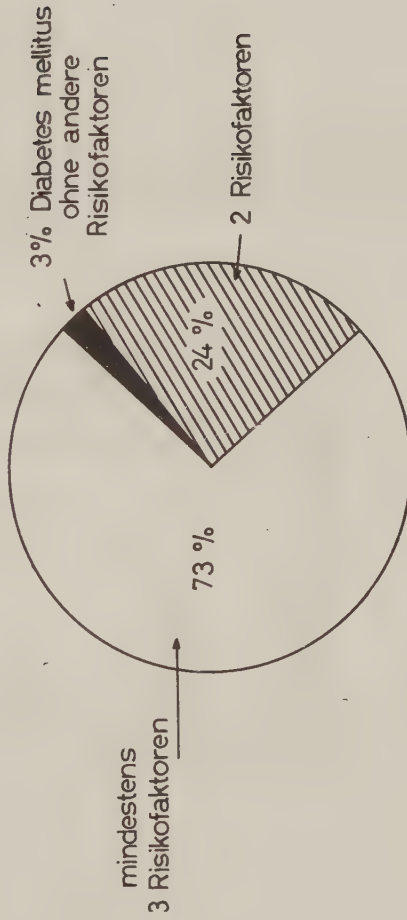
KORRELATION DER AVK BEI DIABETIKERN MIT KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN,
DIABETESDAUER UND -THERAPIE (n=623).

	ALLE ALTERSKLASSEN		ALTERSKLASSE 60-79 JAHRE	
	SIGNIFIKANZ	CC KORR. *	SIGNIFIKANZ	CC KORR. *
ALTER	P < 0,001	0,46	-	-
DIABETESDAUER	P < 0,001	0,36	P < 0,01	0,25
HYPERTONIE	P < 0,001	0,34	P < 0,025	0,19
HYPERTRIGLYCERIDÄMIE	P < 0,001	0,24	N.S.	
HYPERTONIE + HYPER- TRIGLYCERIDÄMIE	P < 0,001	0,35	P < 0,025	0,21
HYPERCHOLESTERINÄMIE	N.S.		N.S.	
RAUCHEN	N.S.		P < 0,05	0,17
MÄNNLICHES GESCHLECHT	N.S.		N.S.	
INSULINTHERAPIE	N.S.		P < 0,025	0,19
ÜBERGEWICHT	N.S.		N.S.	

* CC KORR. = KORRIGIERTER PEARSON'SCHER KONTINGENZKOEFFIZIENT

TABELLE 4

Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Diabetikern
mit arterieller Verschlusskrankheit (n=97)



diabetika (70 Prozent); danach folgte Insulintherapie bei 26 Prozent; 4 Prozent wurden lediglich mit Diät behandelt.

Patienten mit einem proximalen Verschlußtyp hatten gegenüber dem Gesamtkollektiv vermehrt eine Hypertonie (90,2 Prozent dieser Gruppe). Die Korrelation war signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$. Der Pearson'sche Kontingenzkoeffizient betrug 0.18. Der Zusammenhang mit der schweren Form der Hypertonie (mehr als 200/110 mmHg) war nicht signifikant.

Ein Einfluß der Diabetesdauer auf diesen Verschlußtyp ließ sich nicht nachweisen (Abbildung 8).

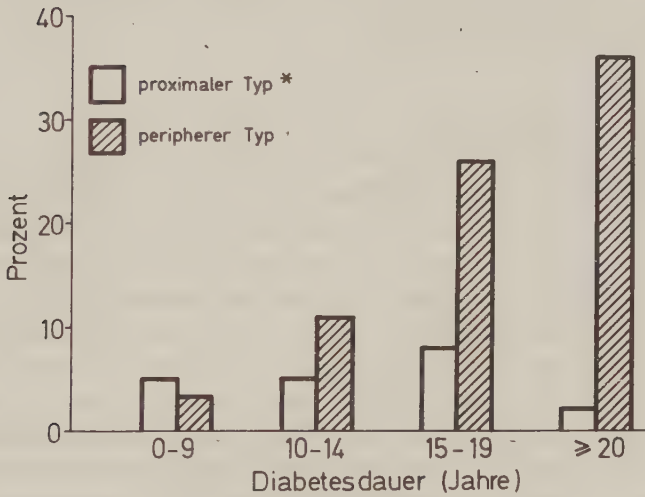
Die Korrelation der Stoffwechselführung - als Zeichen der chronischen Hyperglykämie mit einem Median der Blutzuckerkonzentrationen über 180 mg/dl (10,00 mmol/l) - mit dem proximalen Typ der arteriellen Verschlußkrankheit erwies sich als nicht signifikant.

Eine signifikante Häufung von Hypercholesterinämie und Übergewicht trat ebenfalls nicht auf.

Peripherer Verschlußtyp

Im Gegensatz zu obigen Befunden standen Patienten mit dem peripheren Typ der arteriellen Verschlußkrankheit vermehrt unter Insulintherapie (71 Prozent). Die Korrelation mit der Insulintherapie war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ signifikant und es ließ sich ein korrigierter Kontingenzkoeffizient nach Pearson von $CC_{\text{kor.}} = 0.37$ errechnen. Nur 24,4 Prozent der Patienten mit einem peripheren Verschlußtyp in der Gruppe der 60 - 79jährigen wurden mit oralen Antidiabetika behandelt. Der Prozentanteil, der ausschließlich mit Diät behandelt wurde, lag mit 4,4 Prozent nahezu genauso hoch wie in der Gruppe der Verschlußkranken mit proximalem Typ.

Diabetesdauer und prozentuale Häufigkeit von verschiedenen Typen der arteriellen Verschlusskrankheit (n=95)



* proximaler Typ = Becken- und Femoropoplitealer Typ

Der Anteil der Langzeitdiabetiker war in der Gruppe mit peripherem Typ signifikant höher als bei altersgleichen Kontrollen. Die mediane Diabetesdauer lag in dieser Gruppe bei 15 Jahren (Konfidenzintervall zu 5 Prozent: 10 bis 19 Jahre); die 25-Perzentile befand sich bei 10 und die 75-Perzentile bei 20 Jahren. Im Vergleich dazu war der Median beim proximalen Typ bei 8 Jahren (Konfidenz zu 5 Prozent: 3 bis 13 Jahre) und in der Gruppe der altersgleichen Gefäßgesunden ebenfalls bei 8 Jahren (Konfidenz zu 5 Prozent: 7 bis 9 Jahre). Die Korrelation mit der Dauer des Diabetes war beim peripheren Typ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ signifikant und ergab einen korrigierten Kontingenzkoeffizienten von $CC_{\text{kor.}} = 0.36$.

Die Abhängigkeit des peripheren Verschlußtyps von der Diabetesdauer veranschaulicht Abbildung 7.

Überdies fand sich in der Gruppe dieser Patienten ein Zusammenhang mit der Güte der Stoffwechselführung. Wählte man als Kriterium für eine gute Diabeteskontrolle wiederum postprandiale Blutzuckerkonzentrationen von 180 mg/dl und weniger (20), so wiesen Patienten mit dem peripheren Typ der Erkrankung signifikant häufiger höhere Werte auf. Die Korrelation mit dem Median der Blutzuckerverteilung über 180 mg/dl war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ signifikant und ergab einen korrigierten Kontingenzkoeffizienten von $CC_{\text{kor.}} = 0.26$. Die 50-Perzentile (Median) der Blutzuckermediane wiederum lag beim peripheren Verschlußtyp der 60 - 79-Jährigen bei 211 mg/dl (11,71 mmol/l) - Konfidenzintervall zu 5 Prozent: 188 bis 239 mg/dl (10,43 bis 13,26 mmol/l); die 25-Perzentile betrug 188 mg/dl (10,43 mmol/l) und die 75-Perzentile 246 mg/dl (13,65 mmol/l). Vergleichsweise ergab sich der Median in der altersgleichen Kontrollgruppe mit 198 mg/dl (10,10 mmol/dl) - Konfidenzintervall zu 5 Prozent: 183 und 209 mg/dl (10,16 und 11,60 mmol/l).

Eine signifikante Häufung beim peripheren Typ der Verschlußkrankheit ergab sich außerdem für die schwere Form der Hypertonie ($RR \geq 200/110$ mmHg) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$. Der korrigierte Kontingenzkoeffizient errechnete sich mit $CC_{\text{kor.}} = 0.36$. Eine Korrelation mit der Hypertonie insgesamt erwies sich als nicht signifikant.

Auch die übrigen untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren - Rauchen, Hypercholesterinämie, Übergewicht - kamen bei 60 - 79jährigen mit dem peripheren Typ der arteriellen Verschlußkrankheit nicht signifikant gehäuft vor. Das Zusammentreffen von zwei oder mehr Risikofaktoren erwies sich ebenfalls als nicht signifikant gehäuft.

Tabelle 5 faßt diese Sachverhalte zusammen. Abbildung 9 vergleicht Diabetiker mit und ohne periphere arterielle Verschlußkrankheit bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren.

MEDIASKLEROSE

Bei 56 (9 Prozent) der untersuchten 623 Diabetiker ergaben sich beim Screening mit der Ultraschall-Doppler-Methode und der anschließenden angiologischen Nachuntersuchung Hinweise für eine ausgeprägte Mediasklerose in den Beinarterien.

In der Gruppe der Patienten mit Mediasklerose hatten 19 (33,9 Prozent von 56 Patienten) gleichzeitig eine faßbare Durchblutungsstörung. Hierbei überwog die Assoziation mit dem peripheren Typ der arteriellen Verschlußkrankheit mit 28,6 Prozent gegenüber dem proximalen Verschlußtyp mit 5,4 Prozent. Der Chi-Quadrat-Test ergab Abhängigkeit für beide

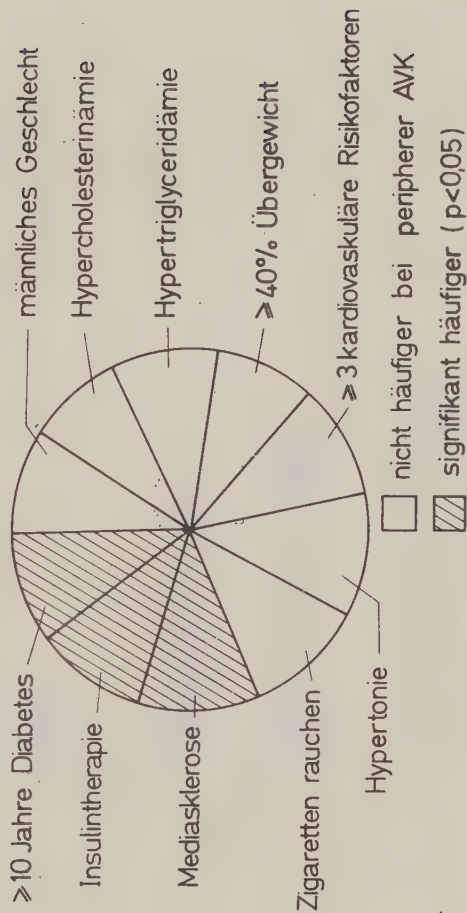
KORRELATION DES PERIPHEREN UND PROXIMALEN VERSCHLUSSTyps DER AVK MIT
DIABETESDAUER, STOFFWECHSELKONTROLLE UND ANDEREN KARDIOVASKULÄREN RISIKO-
FAKTOREN IN DER ALTERSKLASSE 60-79 JAHRE (n=291).

	PERIPHERER Typ		PROXIMALER Typ*	
	SIGNIFIKANZ	CC _{KORR.}	SIGNIFIKANZ	CC _{KORR.}
INSULINTHERAPIE	p < 0,001	0,37	p < 0,05	- 0,18
DIABETESDAUER	p < 0,001	0,36	N.S.	
GLUKOSEMEDIAN**	p < 0,05	0,26	N.S.	
≥ 180mg/100ml	N.S.		p < 0,05	0,18
HYPERTONIE	p < 0,001	0,36	- N.S.	
HYPERTONIE ≥ 11	N.S.		p < 0,025	0,20
RAUCHEN	N.S.		p < 0,025	0,25
≥ 2 KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN***	N.S.		N.S.	
HYPERCHOLESTERINÄMIE	N.S.		N.S.	
MÄNNLICHES GESCHLECHT	N.S.		N.S.	
ÜBERGEWICHT	N.S.		N.S.	

* PROXIMALER Typ = BECKEN- UND FEMOROPOPULITÄLER Typ
 ** GLUKOSEMEDIAN = MEDIAN DER GLUKOSEVERTEILUNG
 *** KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN = HIER AUSSCHLIESLICH DIABETES
 MELLITUS UND ÜBERGEWICHT

TABELLE 5

Vergleich von Diabetikern mit und ohne peripherer
arterieller Verschlusskrankheit (Alter 60-79 Jahre, n = 267)



Merkmale (arterielle Verschlußkrankheit und Mediasklerose) und der korrigierte Kontingenzkoeffizient nach Pearson betrug $CC_{\text{kor.}} = 0.27$.

Neben der Assoziation mit der arteriellen Verschlußkrankheit war der Langzeitdiabetes das einzige signifikant gehäufte Charakteristikum der Patientengruppe mit Mediasklerose. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Signifikanz lag bei $p < 0,05$; der korrigierte Kontingenzkoeffizient errechnete sich mit $CC_{\text{kor.}} = 0.19$. Der Median für die Dauer des Diabetes lag bei den Patienten mit Mediasklerose bei 12 Jahren (Konfidenzintervall zu 5 Prozent: 10 bis 14 Jahre); die 25-Perzentile ergab sich mit 6,5 Jahren und die 75-Perzentile mit 16,5 Jahren. Im Vergleich war der Median der Diabetesdauer im Gesamtkollektiv 7 Jahre; die 25-Perzentile zeigte 3 und die 75-Perzentile 13 Jahre.

Die deutliche prozentuale Zunahme der Mediasklerose mit der Dauer des Diabetes veranschaulicht Abbildung 10.

Die untersuchten Korrelationen der Mediasklerose mit den kardiovaskulären Risikofaktoren - Hypertonie, Übergewicht, Insulintherapie, Hypertriglyceridämie, Rauchen und Hypercholesterinämie - erwiesen sich als nicht signifikant.

In der Häufigkeit unter den Risikofaktoren nahmen die Diabetesdauer und die Hypertonie ($RR \geq 160/95$ mmHg) mit je 70 Prozent die erste Stelle ein. Übergewichtig waren 59 Prozent der Patienten mit Mediasklerose. Die Therapie mit Insulin und eine Erhöhung der Triglyceridkonzentration im Serum über 170 mg/dl (1,94 mmol/l) ergab sich bei 46 Prozent der Betroffenen. Nur 29 Prozent dieser Patienten rauchten. Bei 23,9 Prozent der Untersuchten mit Mediasklerose war die Konzentration des Cholesterins im Serum auf mehr als 220 mg/dl (5,7 mmol/l) erhöht.

Abbildung 11 zeigt diese Zahlen nochmals in der Übersicht. Die Korrelationen der Mediasklerose mit den kardiovaskulären Risikofaktoren sind in Tabelle 6 aufgelistet.

Diabetesdauer und prozentuale Häufigkeit von Mediasklerose

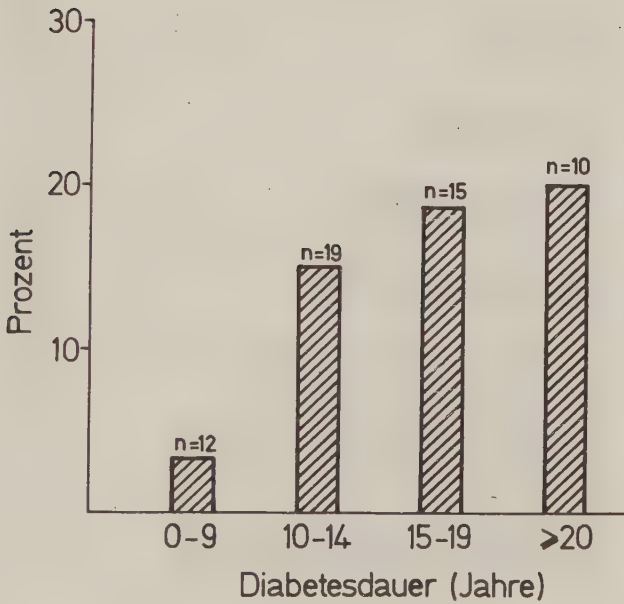


ABBILDUNG 10

Häufigkeit von kardiovaskulären Risikofaktoren
bei Mediasklerose (n = 56)

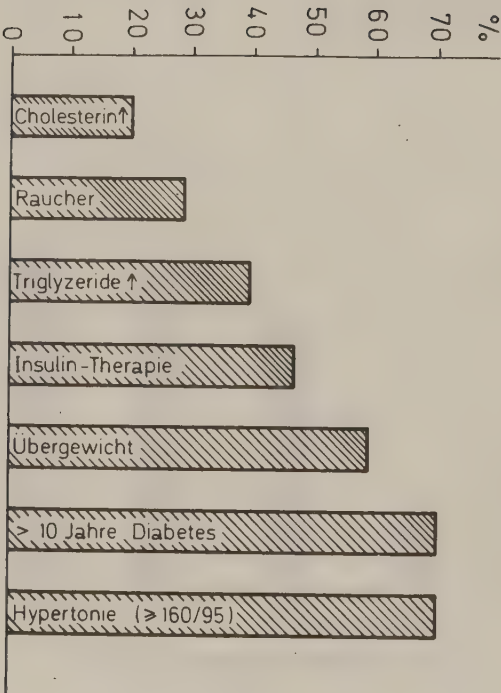


ABBILDUNG 11

KORRELATION DER MEDIASKLEROSE MIT KARDIOVASKULÄREN
RISIKOFAKTOREN IN DER ALTERSKLASSE 60-79 JAHRE (n=291)

	SIGNIFIKANZ	CC _{KORR.}
DIABETESDAUER	P < 0.05	0.19
HYPERTONIE	N.S.	-
RAUCHEN	N.S.	-
INSULINTHERAPIE	N.S.	-
HYPER- CHOLESTERINÄMIE	N.S.	-
HYPER- TRIGLYCERIDÄMIE	N.S.	-
ÜBERGEWICHT	N.S.	-

DISKUSSION

=====

Die Häufigkeit der arteriellen Verschußkrankheit bei Diabetikern in der Literatur

Informationen über die Prävalenz und die klinischen Charakteristika der arteriellen Verschußkrankheit bei Diabetikern stammen hauptsächlich aus Untersuchungen an selektierten Patientengruppen.

Hierbei handelt es sich um Autopsiebefunde (2, 13) wie von Ferrier 1967, der amputierte Gliedmaßen von Diabetikern und Nichtdiabetikern histologisch aufarbeitete. Eine andere Gruppe von Untersuchern beschäftigte sich mit hospitalisierten Patienten (5, 16, 30, 58, 67) wie Jarosch-von Schweder 1975 (22), der 286 stationäre Patienten mit manifester arterieller Verschußkrankheit auf Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels untersuchte, oder Oakley und Catterall (40), die in den Jahren 1950 - 1953 3788 Patienten ihrer Klinik auf Symptome einer peripheren Gefäßerkrankung überprüften.

Eine größere Anzahl von Autoren befaßt sich ausschließlich mit Patientengruppen, bei denen bereits subjektive Beschwerden in Form einer Claudicatio intermittens bestanden (4, 11, 29), so etwa Widmer 1966 (63), der bei 376 Gefäßkranken der Stadien II - IV nach Fontaine 117 Patienten mit einer diabetischen Stoffwechsellage fand.

Von den zahlenmäßig sehr wenigen Untersuchungen an Kollektiven unausgewählter Diabetiker wurden deutlich unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit obliterierender Gefäßprozesse an den Extremitäten gemacht. Dry und Hines (12) fanden

nur bei 3,2 Prozent, Semple et al. (55) hingegen bei 42 Prozent der untersuchten Diabetiker "Symptome und Zeichen" einer Erkrankung der Beinarterien. Mit Hilfe von Palpation und Auskultation diagnostizierte Schoop (51) bei 40,6 Prozent seiner Patienten eine arterielle Verschlußkrankheit; er bezog jedoch die stenosierende Arteriosklerose der Halsarterien mit ein. Mit Anwendung eines histamininduzierten Vasodilatationstests, des Oszillogramms und von Röntgenweichteilaufnahmen zeigten Kramer und Perilstein (28) sogar bei 58,9 Prozent der Untersuchten pathologische Befunde.

Im Vergleich dazu ergab sich in der vorliegenden Studie - bei Screening mit dem Ultraschall-Doppler und Nachuntersuchung mit Palpation, Auskultation und einem elektronischen Oszillogramm - ein Prozentsatz von 16 an Verschlußkranken im untersuchten Kollektiv. Diese Zahl lag somit etwa zwischen den Extremen der anderen Studien.

Möglicherweise wurde jedoch eine kleine Gruppe von Patienten übersehen, bei denen eine asymptomatische arterielle Verschlußkrankheit vorlag und bei denen eine geringgradig ausgeprägte Mediasklerose falsch normale Werte in der Ultraschall-Doppler-Untersuchung ergab (45). Diese Gruppe dürfte statistisch aber zu vernachlässigen sein.

Das Screening mit dem Ultraschall-Doppler hatte bei 29 Prozent der Untersuchten eine Erniedrigung des systolischen Drucks an den Beinen gegenüber den Armen um mindestens 10 mmHg ergeben. Man muß zwar davon ausgehen, daß bei diesen Patienten bereits teilweise stenotische Gefäßveränderungen vorlagen, eine eindeutige arterielle Verschlußkrankheit wurde jedoch erst bei einer Druckminderung von 30 mmHg und mehr angenommen, was auch den Kriterien von Schoop (52, 53) entspricht.

Die verwendete Methodik bot einen gut vertretbaren Kompromiß zwischen der unvermeidbaren Subjektivität von Befunden durch den Untersucher einerseits und einem möglichst gerin-

gen technischen Aufwand sowie einer möglichst niedrigen Belastung des Patienten andererseits.

Repräsentativität der vorliegenden Studie

Die in dieser Studie durchgeführte Reihenuntersuchung unausgewählter, ambulant geführter Diabetiker belegt die oftmals gemachte klinische Erfahrung, daß bei Diabetikern häufig eine arterielle Verschußkrankheit zu finden ist.

Jeder sechste manifest erkrankte Diabetiker wies Zeichen einer erheblichen Durchblutungsstörung auf. Ein Geschlechtsunterschied war wesentlich geringer ausgeprägt als in Vergleichskollektiven nicht-diabetischer Verschußkranker. So gab Jürgens (23) ein Verhältnis von 11 : 1 (Männer zu Frauen) an, während im vorliegenden Untersuchungsmaterial sich nur ein Unterschied von 1,25 : 1 ergab.

Das Patientengut setzte sich aus Diabetikern aller Altersklassen von 6 bis 89 Jahren zusammen mit einer Häufung von Patienten der mittleren Lebensalter sowie von Frauen, eine Verteilung, wie sie auch in großen Untersuchungen über die Häufigkeit des Diabetes in einer Allgemeinbevölkerung gefunden wurde (34, 36). Ostrander beschreibt in einer Studie im US-Staat Michigan 1965 ebenfalls einen Überhang weiblicher Diabetiker, jedoch ist in seiner Studie die Häufung von Patienten des mittleren Lebensalters nicht so ausgeprägt wie in der vorliegenden Studie (42). In einer weiteren Studie von Ostrander aus dem Jahr 1976 (41) findet sich auch eine nahezu gleich hohe Inzidenz von männlichen und weiblichen Diabetikern bezüglich der Arteriosklerose.

Zu bemerken ist eine gewisse Überrepräsentation Insulinbehandelter Diabetiker gegenüber anderen Studien (34, 50).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie hinsichtlich der arteriellen Verschußkrankheit dürften insgesamt wohl als repräsentativ für Diabetikerpopulationen in Industrieländern anzusehen sein.

Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren

Hypertonie

Die Häufigkeit der Hypertonie in dem untersuchten Kollektiv betrug nach den Kriterien der WHO 54,4 Prozent. Vergleichsweise fanden Wagner et al. in der BASF-Studie III (59) eine Häufigkeit von 12,8 Prozent in einem Kollektiv von Nicht-Diabetikern und Diabetikern. Auch in dieser Studie war nach den Kriterien der WHO beurteilt worden. Schültz fand dagegen bei Untersuchungen in Allgemeinpraxen (54) eine Prävalenz von 26,8 Prozent in einem unausgewählten Krankengut. Er benützte die Einteilung der Hypertonie nach Heyden, die sich jedoch mit den WHO-Kriterien deckt.

Die höhere Prävalenz in der vorliegenden Studie war wohl auf das ausschließlich diabetische Krankengut zurückzuführen. Diese Verbindung erläuterten auch Janka et al. (21).

Diabetesdauer

Jarosch-von Schweder (22) errechnete in seiner Studie eine mittlere Diabetesdauer von 7,3 Jahren in einem Kollektiv von 286 stationär behandelten Patienten mit arterieller Verschußkrankheit. Zum Vergleich fand sich in der vorliegenden Studie über ein Kollektiv unausgewählter Diabetiker eine mediane Diabetesdauer von 7 Jahren.

Rauchen

Widmer et al. (62) beschrieben in einer epidemiologischen Studie an Gesunden und Verschußkranken eine Häufigkeit von 71,3 Prozent Zigarettenraucher. Juergens, Barker und Hines (23) fanden bei einer Gruppe von 478 Patienten mit einer arteriellen Verschußkrankheit sogar 97,5 Prozent Raucher. Diesen Untersuchungen war jedoch gemeinsam, daß es sich bei den Untersuchten ausschließlich um Männer handelte.

Dadurch läßt sich unter Umständen die Diskrepanz zu den Zahlen dieser Studie erklären; der überwiegende Anteil von Frauen vor allem in den höheren Lebensaltern drückt offensichtlich den prozentualen Anteil der aktiven Raucher auf 21 Prozent in der vorliegenden Studie. Ein weiterer Effekt ist wohl die zunehmende Aufklärung über das Rauchen als kardio-vaskulärer Risikofaktor; denn in dieser Studie ergab sich ein Prozentsatz von 18,8 an Patienten, die seit mehr als einem Jahr das Rauchen aufgegeben hatten. Prozentual rauchten ältere Patienten weniger häufig als jüngere.

Übergewicht

Ein Vergleich der Häufigkeit der Übergewichtigen in den verschiedenen Studien erwies sich als sehr insuffizient. Die von den Untersuchern gewählten Kriterien waren zu unterschiedlich. So wählten Juergens et al. (23) eine feste Grenze von 200 pounds bei Männern und 175 pounds bei Frauen, bei deren Überschreitung sie von Übergewicht sprachen. Sie fanden hierdurch eine Häufigkeit von nur 5 Prozent in einem nicht-diabetischen Kollektiv Verschußkranker.

Wagner et al. (59) errechneten in der BASF-Studie III bei Anwendung der Broca-Formel als Grenzgewicht bei 77 Prozent der Patienten ein Übergewicht in einem gemischten diabetischen und nicht-diabetischen Krankengut. Wagner wies auch auf den offensichtlichen Zusammenhang zwischen Übergewicht und Hyperglykämie hin, der sich in seiner Studie zeigte.

Daß Diabetiker häufig übergewichtig sind, haben auch verschiedene andere Studien bereits gezeigt. So fanden Kannel und McGee in der Framingham-Studie bei Diabetikern und Diabetikerinnen eine signifikante Erhöhung des durchschnittlichen relativen Gewichts (bezogen auf die Körpergröße) gegenüber der nicht-diabetischen Gruppe (24). Auch Keen und Jarrett wiesen in der WHO-Studie über Diabetiker (25) auf den hohen Anteil übergewichtiger Diabetiker hin; der von ihnen benütz-

te BMI (= body mass index) aus Körpergewicht geteilt durch das Quadrat der Körpergröße ist mit den in dieser Studie benutzten Kriterien schwerlich zu vergleichen.

Der Prozentsatz von 42,9 in der vorliegenden Studie ließ sich durch das engere Kriterium gegenüber etwa der BASF-Studie erklären, da hier als Übergewicht ein Überschreiten des Sollgewichts um 20 Prozent definiert wurde.

Hyperlipidämie

Wagner (59) beschrieb in der BASF-Studie einen mittleren Serumcholesterinwert von 219 mg/dl und eine mittlere Konzentration der Triglyceride von 150 mg/dl. Während der Wert für das Cholesterin damit weit über dem in dieser Studie errechneten medianen Wert von 188,5 mg/dl liegt, entspricht die mittlere Konzentration der Triglyceride in etwa dem hier bestimmten Median von 141 mg/dl. Wagner beschrieb für beide Laborparameter einen deutlichen Alterstrend zu höheren Serumkonzentrationen, der auch in der vorliegenden Arbeit zu erkennen ist. Wagner beschrieb außerdem eine signifikante Korrelation zwischen der Triglyceridkonzentration und dem Blutzuckerwert im Serum.

Widmer (62) fand in der Basler Studie nur bei 20 Prozent seiner Patienten eine Erhöhung der Triglyceride gegenüber 38,6 Prozent in dieser Untersuchung. Auch einen Anstieg des Serumcholesterins beschrieb er nur in 18 Prozent der Fälle, während 27,6 Prozent in dieser Studie ermittelt wurden. Diese Unterschiede ließen sich jedoch aus den unterschiedlichen Kriterien ableiten. Widmer benutzte als Grenzwerte für beide Parameter die Summe aus Mittelwert und Standardabweichung aller Bestimmungen, was bei entsprechend gelagertem Kollektiv zu einem niedrigerem Prozentsatz an erhöhten Werten führen mußte. Schultz (54) zeigte bei denselben Kriterien wie in dieser Studie mit 36,18 Prozent an Patienten mit Hyperlipidämie auch fast identische Prozentzahlen.

Therapie des Diabetes mellitus

In den Vergleichsarbeiten fanden sich nur die Studien von Pense et al. (44) und die WHO-Studie von Keen und Jarrett (25), in denen auf die Verteilung des untersuchten Kollektivs bezüglich der Therapieform eingegangen wurde. Bei Pense fanden sich 90 Prozent der Patienten mit Insulin behandelt; 6 Prozent nahmen orale Antidiabetika und bei 4 Prozent war eine Diät ausreichend für die Behandlung. Diese Zahlen wichen deutlich von der Verteilung in der vorliegenden Studie ab. Dies wurde erklärbar dadurch, daß Pense et al. nur Diabetiker mit mindestens 20 Jahren Krankheitsdauer untersucht hatten. Insulinpflichtige Diabetiker vom jugendlichen Typ waren so wohl überrepräsentiert. Keen und Jarrett unterschieden in der WHO-Studie nur zwischen Insulinbehandlung und Nicht-Insulinbehandlung; hier ergaben sich für mehrere mitteleuropäische Länder Prozentzahlen der Insulinbehandlung um 55 Prozent. Diese Ergebnisse deckten sich mit dem hier vorliegenden Material.

Frühdiagnostik mit der Ultraschall-Doppler-Technik

In der klinischen Angiologie stehen mehrere nicht-invasive Methoden zur Diagnose von Strombahnhindernissen und zur Beurteilung ihrer hämodynamischen Wirksamkeit zur Verfügung. Von diesen indirekten Untersuchungsverfahren wird die Ultraschall-Doppler-Methode wegen ihrer hohen Spezifität und des geringen apparativen und zeitlichen Aufwands besonders geschätzt. Im arteriellen System hat die indirekte Messung des poststenotischen systolischen Blutdrucks die größte praktische Bedeutung erlangt, da die Druckminderung in einer Arterie im Vergleich zum Systemdruck als diagnostischer Hinweis auf eine Durchblutungsstörung gewertet werden kann.

In der vorliegenden Untersuchung war in Anlehnung an Schoop (53) eine Druckverminderung von mindestens 30 mmHg an einer der Beinarterien gegenüber dem Blutdruck an den Aa. radiales als sicher pathologisch angesehen worden und der Untersuchte zur Festsetzung der Verschlußlokalisation einer Nachuntersuchung unterzogen worden.

Eine Auswertung aller Blutdruckwerte zeigte im Kollektiv eine Gruppe von 82 Patienten (13 Prozent), die eine Druckminderung zwischen 10 und 29 mmHg aufwiesen. Damit galten sie nach den Richtlinien von Schoop bereits als verdächtig auf das Vorliegen einer obliterierenden Gefäßerkrankung.

Abbildung 12 zeigt die Verteilung der untersuchten Patienten hinsichtlich der Druckdifferenzen.

Bei 57 Prozent der erfaßten Verschlußkranken zeigte die Erkrankung noch keinerlei klinische Symptomatik. Nur durch das Screening mit dem Ultraschall-Doppler war die arterielle Verschlußkrankheit bereits im Stadium I diagnostiziert worden. Diese Tatsache ließ den Wert der Ultraschall-Doppler-Technik erkennen. Die in früheren Studien verwendeten, einfachen klinischen Untersuchungstechniken der Palpation und Auskultation stellten sich als nicht ausreichend spezifisch und sensitiv heraus. So fand Widmer (64) in einer Studie an Schweizer Männern mit dem Tasten der Fußpulse nur in 35 Prozent der Patienten mit einer nachgewiesenen Gefäßerkrankung einen pathologischen Befund. Eine Verbesserung der Frühdiagnostik arterieller Stenosen mit nicht-Invasiven Methoden wurde durch die von Satomura (49) entwickelte Ultraschall-Doppler-Methode erreicht, die eine Reihe von Autoren als ausgezeichnete Technik zur Feststellung eines Verschlußprozesses und seines Ausmaßes beschrieben (3, 7, 68).

Die einfache und schnelle Handhabung dieser Methode macht sie für epidemiologische Untersuchungen besonders geeignet. Neben der Feststellung einer Durchblutungsstörung ermöglicht sie die Erfassung einer ausgeprägten Mediasklerose. Die mehr

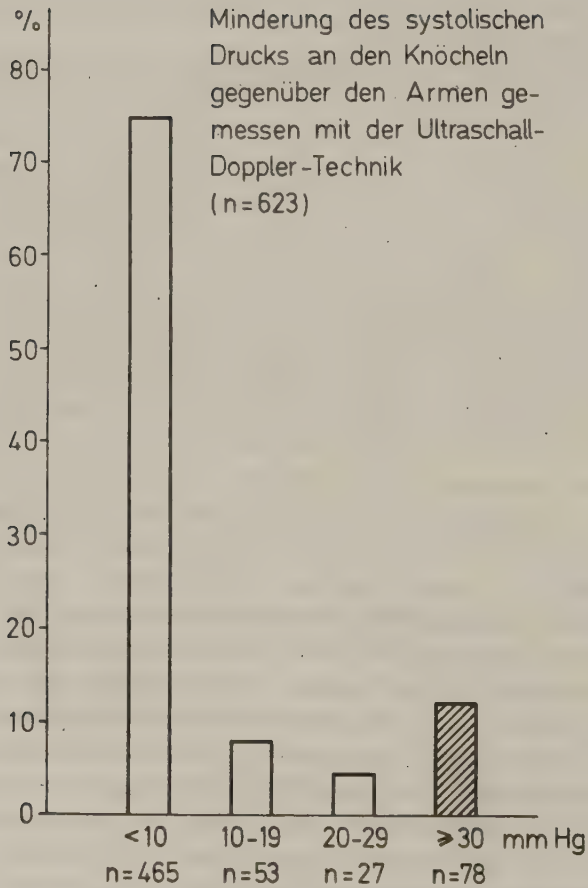


ABBILDUNG 12

oder minder starke, ringförmige Verkalkung der Media der Arterien vom muskulären Typ (Mönckeberg) verhindert die Kompression der Blutgefäße und täuscht überhöhte Blutdruckwerte vor. Dieser Befund wurde auch als Pseudohypertonie bezeichnet (45).

Möglicherweise ergab sich bei dem wohl seltenen Zusammentreffen einer asymptomatischen arteriellen Verschußkrankheit mit einer gering ausgeprägten Medialsklerose ein falsch normaler Befund beim Screening mit dem Ultraschall-Doppler.

Ödeme konnten an den Gliedmaßen ebenfalls eine Drucküberhöhung bewirken, da durch Umfangsvergrößerung und Erhöhung des Gewebsturgors ein vermehrter Manschettendruck zur Kompression der zu messenden Arterie nötig wurde. In der vorliegenden Studie fanden sich nur sehr wenige Patienten mit ausgeprägten Ödemen; bei diesen gab die Oszillographie nähere Auskunft über die arteriellen Verhältnisse.

Lokalisation der arteriellen Verschußkrankheit

Eine Bevorzugung der peripheren Strombahn bei der diabetischen Makroangiopathie war von zahlreichen Autoren beschrieben worden (2, 8, 10, 17, 19). Alexander (1) beschrieb als Ergebnis einer poliklinischen Studie an ambulanten Diabetikern eine Häufung von 68,7 Prozent des peripheren Typs bei Verschußkranken. Auch in der vorliegenden Untersuchung war die periphere Verschußlokalisation isoliert und kombiniert mit proximalen Stenosen mit einem Prozentsatz von 63,6 der Erkrankten am häufigsten vertreten. Diese Zahlen wichen deutlich vom Verteilungsschema der Verschußkrankheit beim Nicht-Diabetiker ab, das nach Alexander für den peripheren Typ nur eine Inzidenz von 22,7 Prozent der Verschußkranken zeigte. Es wurde deshalb wiederholt die Vermutung geäußert, daß es sich dabei um eine Sonderform der Arteriosklerose bei mani-

festen Diabetikern handelte (19, 32). Allgemein angenommen wurde die Theorie, daß der arteriosklerotische Prozeß in den großen Arterien bei Diabetikern sich zumindest qualitativ nicht von dem der Nicht-Diabetiker unterschied (58), obwohl einige Untersucher bei Diabetikern spezifische Befunde in den kleinen unbenannten Arterien und Arteriolen beschrieben (15). Jedoch gab es bisher keine Erklärung für die gesteigerte Inzidenz arterieller Verschlüsse unterhalb des Knies. Auch ein Zusammenhang der Verschlusslokalisation mit kardiovaskulären Risikofaktoren bei unausgewählten Diabetikern ist bislang nicht untersucht worden.

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 9 Prozent der Patienten im Bereich der Knöchelarterien eine ausgeprägte Mediasklerose gefunden. Etwa die Hälfte dieser Patienten hatte gleichzeitig eine faßbare Durchblutungsstörung, wobei die Mediasklerose ganz überwiegend beim peripheren Typ der arteriellen Verschlusskrankheit auftrat. Diese Befunde standen im Einklang mit den Beobachtungen von Ferrier (13), der bei der histologischen Untersuchung amputierter Gliedmaßen im Zusammenhang mit ausgeprägter peripherer Mediasklerose eine gleichzeitige Intimaverdickung und dadurch eine Beeinträchtigung der Durchblutung nachwies.

Korrelation der Verschlusslokalisation

In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren erhebliche Unterschiede, wenn man die arterielle Verschlusskrankheit vom proximalen und vom peripheren Typ gesondert betrachtete (Tabelle 5).

Bei den Diabetikern mit dem peripheren Typ der Makroangiopathie ließen sich - abgesehen von einer Hypertonie II (siehe unten) - wie auch bei der isoliert betrachteten Media-

sklerose zusätzlich zum Diabetes mellitus keine weiteren Häufungen von kardiovaskulären Risikofaktoren nachweisen. Diese Patienten waren vornehmlich insulinbedürftig (71 Prozent), was in geringem Widerspruch zu Jarosch-von Schweder (22) stand, der den Anteil der insulinbehandelten Patienten mit 41,5 Prozent der diabetischen Verschlußkranken angab. Dies war wohl auf die fehlende Differenzierung nach Verschlußlokalisationen zurückzuführen. Die Korrelation zur Dauer des manifesten Diabetes erwies sich als hochsignifikant (Abbildung 8, Tabelle 5).

Im Gegensatz dazu waren Diabetiker mit Obliterationen und Stenosen vom Becken- und femoropoplitealen Typ vermehrt Zigarettenraucher und Hypertoniker; sie hatten insgesamt mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren im Vergleich zu Zuckerkranken ohne Durchblutungsstörungen. Die signifikante Korrelation zum Rauchen stimmte mit den Ergebnissen von Juergens (23) überein, der in einem Kollektiv Verschlußkranker einen Prozentsatz von 97,5 an Rauchern angibt. Bezüglich der Hypertonie gab Jarosch-von Schweder (22) eine Koinzidenz von 54 Prozent bei Verschlußkranken an; dies entsprach auch der Tendenz im vorliegenden Untersuchungsmaterial mit 80 Prozent. Demgegenüber fand Widmer (62) bei Nicht-Diabetikern nur eine Koinzidenz von 19,5 Prozent. Patienten mit proximaler Makroangiopathie wurden hauptsächlich mit oralen Antidiabetika behandelt (70 Prozent), wohingegen Jarosch-von Schweder (22) in der vergleichbaren Gruppe nur bei 42,2 Prozent der Patienten eine orale Therapie angab. Dies war wohl darauf wiederum zurückzuführen, daß er die Verschlußkrankheit nicht bezüglich der Lokalisation unterteilte. Eine Abhängigkeit von der Diabetesdauer (Abbildung 8) war beim proximalen Typ der arteriellen Verschlußkrankheit ebenfalls in dieser Studie nicht gegeben. Die Häufigkeit der proximalen Verschlußkrankheit errechnete sich mit 5,8 Prozent, eine Zahl, die Widmer (64) in der Basler Studie II ebenfalls fand.

Man könnte daraus schließen, daß es sich bei diesem Verschlußtyp um einen arteriosklerotischen Gefäßprozeß bei gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus handelte und nicht um eine "diabetische Makroangiopathie".

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung wiesen darauf hin, daß der Diabetes mellitus, wenn er lange Zeit besteht, einen Risikofaktor für die periphere Form der arteriellen Verschlußkrankheit darstellt. Der Einfluß der Diabetesdauer auf die Entstehung der diabetischen Makroangiopathie wurde allerdings von vielen Autoren angezweifelt (11, 28, 55). Alexander (1) zog aus seinen Untersuchungen den Schluß, daß der Beginn der arteriosklerotischen Gefäßalterationen wohl in das Stadium des subklinischen Diabetes zu verlegen wäre, da sich in seinem Kollektiv bereits im ersten Jahr nach Diabetesmanifestation ein ebenso hoher Prozentsatz an Verschlüssen ergab wie nach mehr- oder langjähriger Krankheitsdauer. Auch Jarosch-von Schweder (22) wies darauf hin, daß zum Zeitpunkt des Nachweises eines manifesten Diabetes mellitus in seinem Kollektiv bereits 20 Prozent der Patienten eine arterielle Verschlußkrankheit hatten. In keiner dieser Studien wurde dabei auf die Verschlußlokalisation Rücksicht genommen. Es könnte sich bei diesen Frühmanifestationen "diabetischer" Makroangiopathien gleichwohl um arteriosklerotische Gefäßveränderungen handeln, zu denen sich - bei gleichen Risikobedingungen - ein Diabetes mellitus entwickelt oder manifestiert hat.

Man könnte obigen Autoren auch noch entgegenhalten, daß der zur Diagnose eines subklinischen Diabetes mellitus erforderliche Glukosetoleranztest durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst werden kann, insbesondere hohes Alter, Zweiterkrankungen und Immobilisation. Ferrier (13) machte darauf aufmerksam, daß es deshalb sehr schwer sein dürfte, einen strikt normalen Glukosetoleranztest bei Patienten mit arte-

rieller Verschußkrankheit zu finden. Diese Ansicht wurde durch die Untersuchungen von Marx (33) bestätigt, der bei zwei Dritteln der Patienten mit arterieller Verschußkrankheit Auffälligkeiten im Kohlenhydratstoffwechsel fand. Die bei solchen Studien durchgeführten Glukosetoleranztests müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da zur Bewertung eine dreitägige Vorbereitung mit kohlenhydratreicher Ernährung unter Ambulanzbedingungen gefordert werden muß (35).

In Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie - betrachtet man vor allem den peripheren Typ der Verschußkrankheit - berichten eine Reihe von Autoren über eine eindeutige Zunahme arteriosklerotischer Gefäßalterationen mit der Dauer des manifesten Diabetes. Einige dieser Befunde stammen aus Autopsiebefunden (2, 13, 50); so gab Bell (2) bei Patienten mit einem Stadium IV (Gangrän) in etwa 35 Prozent der Fälle eine Diabetesdauer über 10 Jahre an. Andere Befunde wurden in der Klinik erhoben (4, 5, 32, 51). Schoop (51) fand unter den Verschußkranken 42 Prozent, die länger als 9 Jahre an Diabetes litten. In der vorliegenden Studie waren 69 Prozent der Verschußkranken 10 Jahre oder länger an Diabetes mellitus manifest erkrankt und von den Patienten mit peripherer Angiopathie sogar 82 Prozent. Bei differenzierter Betrachtung der Verschußlokalisation zeigte sich nach den vorliegenden Ergebnissen eine deutliche Assoziation von Diabetesdauer und dem peripheren Typ der arteriellen Verschußkrankheit (Abbildung 8).

Hypertonie bei arterieller Verschußkrankheit

Der vorherrschende kardiovaskuläre Risikofaktor war die Hypertonie. Der überaus hohe Anteil von Patienten mit erhöhtem Blutdruck in dieser Studie konnte zumindest teilweise durch die Lage des Patienten bei der Messung erklärt werden. Unge-

fähr 20 Prozent aller Hypertoniker wiesen einen signifikanten Blutdruckabfall auf, wenn sie sich aus dem Liegen zum Sitzen aufrichteten. Diese orthostatische Dysregulation war wohl bei der überwiegenden Zahl der betroffenen Patienten auf eine diabetische Neuropathie von Anteilen des autonomen Nervensystems zurückzuführen, wobei die reaktive periphere Vasokonstriktion beim Lagewechsel sich verzögerte oder ausblieb. Da in den meisten Studien über Hypertonie bei Diabetikern der Blutdruck nur im Sitzen bestimmt wurde, dürfte deshalb eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Hypertonikern dabei übersehen worden sein.

Eine enge Beziehung bestand zwischen Hypertonie und arterieller Verschlusskrankheit. Auffallend war in der vorliegenden Studie, daß jugendliche Diabetiker wesentlich weniger Zeichen der Verschlusskrankheit aufwiesen als Patienten im hohen Alter und bei fortgeschrittener Diabetesdauer. Möglicherweise dürfte die bei älteren Diabetikern eben so ungemein häufig gefundene Hypertonie einen zusätzlichen pathogenetischen Faktor darstellen, zumal gerade die periphere Lokalisation der Arteriosklerose von Liebegott (31) in umfangreichen Untersuchungen als eventuelle Hypertoniefolge erkannt wurde.

Zwar hatten in dieser Untersuchung die Patienten mit dem peripheren Verschußtyp nicht häufiger erhöhte Blutdruckwerte im Vergleich zu altersgleichen, gefäßgesunden Diabetikern, sie zeigten jedoch vermehrt die schwere Form der Hypertonie mit Blutdruckwerten über 200 mmHg systolisch oder 110 mmHg diastolisch (Hypertonie II). Auch die Dauer der Hypertonie könnte in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen; sie wurde aber in der vorliegenden Studie anamnestisch nicht erfragt und ist wohl oft überhaupt schwer annähernd exakt festzulegen.

Einfluß der Stoffwechsellage auf die arterielle Verschlußkrankheit

Ähnlich wie bezüglich der Diabetesdauer fanden sich auch unterschiedliche Ansichten in der Literatur über den Einfluß der Stoffwechsellage bzw. der "Schwere" des Diabetes auf die Entstehung der arteriellen Verschlußkrankheit (9, 11, 19, 22, 26, 29, 66). Da keine einheitlichen Bewertungskriterien für die Qualität der Stoffwechselkontrolle angewendet wurden, und auch keine aussagekräftigen Verlaufsparemeter zur Verfügung standen, war die Beziehung zur Makroangiopathie vornehmlich von der Interpretation der Untersucher abhängig. Keiding et al. (26) wählten eine Vierteilung - ausgezeichnet, gut, mäßig und schlecht - nach Komahäufigkeit, Beginn der Therapie mit Insulin, Urinzucker, Diäteinhaltung und Frequenz der Laboruntersuchungen. Sie sprachen von einer "viel höheren Inzidenz der Arteriosklerose bei Patienten mit mäßiger oder schlechter Kontrolle als bei jenen mit ausgezeichneter oder guter Stoffwechselkontrolle". Pense et al. (44) hingegen verwendeten die Mittelwerte von Blut- und Harnzuckerbestimmungen über jeweils 5 Jahre. Der als Grenzwert für eine gute Stoffwechselführung hierbei angesetzte Wert von 180 mg/dl für Nüchternblutzucker im Serum mußte jedoch wohl als zu hoch angesehen werden. Dies erklärte vielleicht auch die fehlende signifikante Korrelation von arterieller Verschlußkrankheit und insuffizienter Stoffwechselführung. Hingegen zeigten sich in der vorliegenden Studie trotz aller Schwierigkeiten bei der Bewertung der Stoffwechseleinstellung anhand von Blutzuckerstichproben signifikante Unterschiede (Tabelle 5). Wählte man als Ausdruck einer guten Stoffwechselkontrolle die von Jahnke (20) erstellten Kriterien, so fanden sich bei Patienten mit dem peripheren Typ der arteriellen Verschlußkrankheit häufiger mediane Werte über der Grenze von 180 mg/dl

postprandial als bei gleichaltrigen, gefäßgesunden Diabetikern.

Bei den Patienten mit peripheren Verschlüssen ergab sich zusätzlich eine hochsignifikante Korrelation zur Therapie mit Insulin. Eine möglichst "gute Diabeteseinstellung" einschließlich der Frühdiagnose eines manifesten Diabetes mellitus würde sich demzufolge nicht nur zur Prophylaxe der diabetischen Mikroangiopathie (6), sondern auch zur Vorbeugung der diabetestypischen Makroangiopathie vom peripheren Typ empfehlen.

Mediasklerose

Der Befund einer Mediasklerose vom Typ Mönckeberg konnte bisher nur aus Sektionsgut oder mit Hilfe von Röntgenweichteilaufnahmen gestellt werden (14, 18, 61, 66). Ferrier (14) beschrieb in einer Studie mittels Röntgenaufnahmen bei 20,4 Prozent der untersuchten Diabetiker eine gleichmäßige "pfeifenrohrartige" Verkalkung der großen Beinarterien.

Mit der Ultraschall-Doppler-Methode ist nun die Möglichkeit gegeben, eine ausgeprägte Mediasklerose ohne Strahlenbelastung am lebenden Patienten zu diagnostizieren. Außerdem ermöglicht die schnelle und einfache Handhabung dieser Technik die Anwendung als Screening-Methode bei umfangreicheren Kollektiven. In der vorliegenden Studie ergab sich eine vergleichsweise geringere Prävalenz als bei Ferrier (14) mit nur 9 Prozent des Gesamtkollektivs. Das Alter spielte eine wichtige Rolle; dies zeigte in der vorliegenden Studie der deutliche prozentuale Anstieg der Erkrankung mit den Lebensjahren. Ferrier wies ebenfalls eine hochsignifikante Korrelation mit dem Lebensalter nach. Lundbaek (32) stellte daraufhin fest, daß es sich bei der Mediasklerose um ein Altersphänomen handelt, d.h. eine Gefäßveränderung, die bei allen Menschen mit steigender Intensität bei steigendem Alter erscheint.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten klar, daß zwischen dem Auftreten von ausgeprägter Mediasklerose und den anerkannten kardiovaskulären Risikofaktoren keinerlei Beziehung besteht. Diabetiker mit intensiven Verkalkungen der Tunica media der Arterienwand weisen nicht vermehrt Hypertonie, Hyperlipidämie oder Übergewicht auf und sind auch nicht vermehrt Zigarettenraucher. Pathophysiologisch dürfte deshalb die Mediasklerose, wie sie für Diabetiker als typisch beschrieben ist, ein von der Genese der Atherosklerose unabhängiger Gefäßprozeß sein. Die in dieser Studie bei einem unausgewählten Kollektiv von ambulanten Diabetikern gewonnenen Ergebnisse werden durch die Untersuchungen von Willms et al. (65) an Krankenhauspatienten gestützt, der als wichtigste Assoziation zu der mit Röntgenweichteilaufnahmen der Oberschenkel diagnostizierten Mediasklerose den Langzeitdiabetes fand.

Dies deutet auf die Hyperglykämie als ätiologischen Faktor hin. Jedoch konnte bei manifesten Diabetikern kein Zusammenhang zur Stoffwechselkontrolle gefunden werden, weder in der vorliegenden Studie noch in früheren Arbeiten (14, 65), obwohl Neubauer (38) eine signifikante Beziehung zwischen Ausmaß der Mediasklerose und Gluksetoleranz bei Nicht-Diabetikern nachwies. Offenbar prädisponieren Faktoren bereits in einem prädiabetischen oder subklinischen Stadium der Zuckerkrankheit zu dieser Form der Arterienverkalkung. Da wiederholt Beziehungen zur Retinopathie beschrieben wurden (14, 65), ließe sich auch eine Mikroangiopathie der Vasa vasorum oder ein gestörter Substrat- und Sauerstoffaustausch in der Tunica media vermuten, doch konnten diese Faktoren bisher nicht verifiziert werden.

Die Tatsache, daß bei einem großen Teil von Diabetikern mit ausgeprägter Mediasklerose keine hämodynamische Beeinträchtigung gefunden wurde, darf nicht zu der Annahme verleiten, daß es sich hier um eine harmlose Form der Angiopathie han-

delte. Bereits Ferrier (13) wies darauf hin, daß die Mediasklerose eine Intimaverdickung der peripheren Gefäße, insbesondere der Fußgefäße zur Folge hat. Offenbar führt der Elastizitätsverlust und die daraus resultierende Resistenz der Arterienwand zu dieser Schädigung der Intima. Auch in dieser Studie wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten mit der Belastungsoszillographie eine signifikante Durchblutungsstörung festgestellt, vornehmlich in den distalen Gefäßarealen. Bei der dort insuffizienten Kollateralisation dürften diese Veränderungen dazu beitragen, daß Diabetiker vielfach häufiger eine ischämische Gangrän an den Füßen entwickeln als Nicht-Diabetiker. Somit ist es durchaus berechtigt, die Mediasklerose und ihre Folgen als Teil des diabetischen Spätsyndroms anzusehen.

ZUSAMMENFASSUNG =====

Mit Hilfe der Ultraschall-Doppler-Methode konnte in einem Kollektiv von 623 unausgewählten Diabetikern bei 99 der Untersuchten eine arterielle Verschußkrankheit festgestellt werden. Bei 63 Diabetikern zeigte sich die periphere Form der Verschußkrankheit; 36 Patienten hatten einen proximalen Verschußtyp.

Die differenzierte Betrachtung dieser Verschußlokalisationen bezüglich der untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren ließ deutliche Unterschiede erkennen:

Der proximale Verschußtyp war mit einer Häufung von kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert, insbesondere mit Hypertonie, Rauchen und Hyperlipidämie.

Dahingegen ließ sich bei der peripheren Verschußlokalisation vor allem der Langzeitdiabetes als ätiologischer Faktor nachweisen. Auch die Qualität der Stoffwechselführung schien dabei eine bedeutsame Rolle zu spielen.

Gleichzeitig konnte im untersuchten Kollektiv mit der Ultraschall-Doppler-Methode bei 56 Patienten eine ausgeprägte Mediasklerose der Beinarterien diagnostiziert werden.

Bei diesen Patienten erwies sich nur der Langzeitdiabetes als signifikanter Risikofaktor.

LITERATUR

1. Alexander, K., P. Nissen, H.J. Mitzkat, F. Hartmann
Der angiologische Status eines ambulanten, diabetischen
Krankengutes
Arch. klin. Med. 213 (1967), 173-196
2. Bell, E.T.
Incidence of gangrene of extremities in non-diabetic and
diabetic persons
Arch. Path. 49 (1950), 469-475
3. Bollinger, A., F. Mahler, O. Zehender
Kombinierte Druck- und Durchflußmessungen in der Beurteil-
ung arterieller Durchblutungsstörungen
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 1039-1043
4. Brandman, o., W. Redisch
Incidence of peripheral vascular changes in diabetes
mellitus
Diabetes 2 (1953), 194-198
5. Bryfogle, J.W., R.F. Bradley
The vascular complications of diabetes mellitus
A clinical study
Diabetes 6 (1957), 159-167
6. Cahill, G.F., D.D. Etzwiler, N. Freinkel
"Control" and Diabetes
New Engl. J. Med. 294 (1976), 1004-1005

7. Carter, S.A.
Clinical measurement of systolic pressure in limbs with
arterial occlusive disease
JAMA 207 (1969), 1869-1872
8. Conrad, M.C.
Large and small artery occlusion in diabetics and non-
diabetics with severe vascular disease
Circulation 36 (1967), 83-91
9. Constam, G.R.
Zur Spätprognose des Diabetes mellitus
Helvetica Medica Acta 32 (1965), 287-306
10. Dible, J.H.
Some anatomical observations on peripheral ischemia
in man
Peripheral Circulation in Man, Ciba Foundation Symp.
London Churchill (1954), 173-179
11. Downie, E., F.I.R. Martin
Vascular disease in juvenile diabetic patients of long
duration. A preliminary report
Diabetes 8 (1959), 383-387
12. Dry, T.J., E.A. Jr. Hines
The role of diabetes in the development of degenerative
vascular disease; with special reference to the incidence
of retinitis and peripheral neuritis
Ann. Intern. Med. 14 (1941), 1893-1902
13. Ferrier, T.M.
Comparative study of arterial disease in amputated lower
limbs from diabetics and non-diabetics (with special
reference to feet arteries)
Med. Journal Austr. 1 (1967), 5-11

14. Ferrier, T.M.
Radiologically demonstrable arterial calcification in
diabetes mellitus
Austral. Ann. Med. 13 (1964), 222-228
15. Goldenberg, S., M. Alex, R.A. Joshi, H.T. Blumenthal
Non-atheromatous peripheral vascular disease of the
lower extremities in diabetes mellitus
Diabetes 8 (1959), 261-273
16. Goldner, M.G.
The fate of the second leg in the diabetic amputee
Diabetes 9 (1960), 100-103
17. Haimovici, H.
Patterns of arteriosclerotic lesions of the lower
extremity
Arch. Surg. 95 (1967), 918-922
18. Hanssen, P.
Diabetes mellitus in Bergen 1925-1941
Acta med. scand. suppl. (1946), 178
19. Hild, R.
Klinik der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 78 (1974), 499-508
20. Jahnke, K., H.D. Miß, H. Drost
Kriterien zur Bewertung der Diabeteseinstellung
Dtsch. Med. Wschr. 99 (1974), 870-883
21. Janka, H.U., E. Standl, G. Bloß, F. Oberparleiter,
H. Mehnert
Zur Epidemiologie der Hypertonie bei Diabetikern
Dtsch. Med. Wschr. 103 (1978), 1549-1555

22. Jarosch-von Schweder, H., K. Huchzermayer, K. Alexander,
J.J. Mitzkat
Arterielle Verschlusskrankheit und Diabetes mellitus
Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975), 1827-1832
23. Juergens, J.L., N.W. Barker, E.A. Jr. Hines
Arteriosclerosis Obliterans
Circulation 21 (1960), 188-195
24. Kannel, W.B., D.L. McGee
The Framingham Study
Diabetes Care Vol. 2, No. 2 (1979), 120-126
25. Keen, H., R.J. Jarrett
The WHO Multinational Study of Vascular Disease in
Diabetes
Diabetes Care Vol. 2, No. 2 (1979), 175-195
26. Kelding, N.R., H.F. Root, A. Marble
Importance of control of diabetes in prevention of
vascular complications
JAMA 150 (1952), 954-969
27. Kommission der Dtsch. Ges. f. Kreislaufforschung
Empfehlungen zur indirekten Messung des Blutdrucks
beim Menschen
Ztschr. Kreislaufforsch. 60 (1971), Heft 6
28. Kramer, D.W., P.K. Perilstein
Peripheral vascular complications in diabetes mellitus
Diabetes 7 (1958), 384-387
29. LeCompte, P.M.
Vascular lesions in diabetes mellitus
J. Chron. Dis. 2 (1955), 178-219

30. Lewis, J.G., C. Symons
Vascular disease in a diabetic clinic
Lancet II (1958), 985-988
31. Liebegott, G.
Hochdruck und periphere Arteriosklerose
Dtsche. med. Wschr. 84 (1959), 1967-1703
32. Lundbaek, K.
Das spätdiabetische Syndrom - Angiopathia diabetica
Ergebnisse inn. Med. (N.F.) 8 (1957), 1
33. Marx, H.
Über die diabetische Stoffwechsellage bei der arteriellen Verschlusskrankheit
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung 29 (1963), 244-246
34. Marks, H.H., L.P. Krall, P. White
Epidemiology and detection of diabetes
In: Joslin's Diabetes Mellitus, (ed. by Marble, A., White, P., Bradley, R.F., Krall, L.P.), Lea & Febiger Philadelphia 1971
35. Mehnert, H., H. Förster
Stoffwechselkrankheiten - Biochemie und Klinik
Thieme, Stuttgart (1970), 141
36. Mehnert, H., H. Sewering, W. Reichstein, H. Vogt
Früherfassung von Diabetikern in München 1967/68
Dtsch. med. Wschr. 94 (1968), 2044-2050

37. Mönckeberg, J.G.
Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien
und ihr Verhalten zur Arteriosklerose
Virchows Arch. f. pathol. Anatomie 171 (1904), 141
38. Neubauer, B.
A quantitative study of peripheral arterial calcification and glucose tolerance in elderly diabetics and non-diabetics
Diabetologia 7 (1971), 409
39. Neuerburg-Heusler, D., W. Schoop
Ultraschall-Doppler-Diagnostik in der Angiologie
Hippokrates 49/3 (1978), 231-246
40. Oakley, W., R.C.F. Catterall, M.M. Martin
Aetiology and management of lesions of the feet in diabetes
Brit. med. J. II (1956), 953-957
41. Ostrander, L.D., F.H. Epstein
Diabetes, hyperglycemia and atherosclerosis:
New research directions
In: Diabetes mellitus (DHEW Publication No. NIH 76-854)
S.S. Fajans, Ed. Washington, D.C., Government Printing
Office, (1976), 194-212
42. Ostrander, L.D. jr., T. Francis jr., N.S. Mayner,
M.O. Kjelsberg, F.H. Epstein
The relation of cardiovascular disease to hyperglycemia
Ann. Intern. Med. 62 (1965), 1188-1198

43. Pell, S., C.A. d'Alonzo
Factors associated with long-term survival of diabetics
JAMA 214 (1970), 1833-1840
44. Pense, G., D. Panzram, D. Pissarek, J. Meinhold,
W. Müller, H. Leder, D. Kaselow, W. Adolph
Qualität der Stoffwechselführung und Angiopathie bei
180 Langzeitdiabetikern mit mindestens 20-jähriger
Krankheitsdauer
Schweiz. med. Wschr. 103 (1973), 1125-1129
45. Reimann, H., A. Bollinger
Pseudohypertonie bei Mediasklerose
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974), 1813-1816
46. Röschlau, P.
Cholesterinesterase / Cholesterinoxidase-Farbreaktion
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12 (1974), 403
47. Root, H.F.
Diabetes and vascular disease in youth
Amer. J. med. Sci. 217 (1949), 545
48. Sachs, L.
Die Analyse von Kontingenztafeln
In: Angewandte Statistik, 4. Aufl. (Hersg. L. Sachs)
Springer Berlin, Heidelberg, New York (1974), 371
49. Satomura, S., Z. Kaneko
Ultrasonic blood rheograph
Proc. 3rd Internat. Conf. Med. Electronics,
London 1960, 254

50. Schliack, V.M., H. Anders, H. Thoellke, R. Zegenhagen
Causes of death of Berlin diabetics related to diabetes
duration and type of therapy
In: Diabetes Epidemiology in Europe (ed. H. Gutsche,
H.D. Holler) Thieme, Stuttgart (1975), 139-141

51. Schoop, W., H.-J. Gerhard, U. Roth
Häufigkeit klinisch nachweisbarer Lumeneinengungen gro-
ßer Arterien bei Diabetikern
Med. Klinik 62 (1967), 825-828

52. Schoop, W.
Die Ultraschall-Doppler-Methode in der Diagnostik der
arteriellen und venösen Störungen in den Extremitäten
Internist 17 (1976), 580-584

53. Schoop, W.
Praktische Angiologie, 3. Aufl.
Thieme Stuttgart 1975

54. Schultz, H.J.
Risikofaktoren und Gefäßerkrankungen
Ztschr. f. Allgem. Med. 51 / 21 (1975), 929-938

55. Semple, R.
Diabetes and peripheral arterial disease; a clinical
study
Lancet I (1963), 1064-1068

56. Sharkey, T.P.
Diabetes mellitus - Present Problems and New Research
The Heart and Vascular Disease
J. American Diet. Assoc. 58 (1971), 336-344

57. Standl, E.
Adipositas
In: Stoffwechsel, Ernährung, Endokrinium (ed. N. Zöllner, G. Wolfram) Springer Berlin, Heidelberg, New York (1975), 116
58. Strandness, D.E. jr., R.E. Priest, G.E. Gibbons
Combined clinical and pathologic study of diabetic and non-diabetic peripheral arterial disease
Diabetes 13 (1964), 366-372
59. Wagner, G., H. Czerwek, H. Gillmann, H. Hochadel, F. Hörnstein, W. Koch, C.O. Köhler, P. Mader, S. Papp-Váry, W. Rothenberger, S. Seeliger, A. Thies
Hypertonie (BASF-Studie III)
Schattauer-Verlag Stuttgart, New York (1976)
60. Wahlefeld, A.W.
In: Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Aufl., Bd. II (ed. H.U. Bergmeyer)
Verlag Chemie, Weinheim (1974), 1878
61. White, P.
Natural course and Prognosis of Juvenile Diabetes
Diabetes 5 (1956), 445-450
62. Widmer, L.K., G. Hartmann, F. Duchosal, S.-Ch. Plechl
Risikofaktoren und Gliedmaßenarterienverschluss
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 1107-1110
63. Widmer, L.K., P. Studer
Diabetes mellitus und periphere arterielle Durchblutungsstörungen
Med. Welt 50 (1966), 2719-2727

64. Widmer, L.K., M. Cikes, P. Kolb, H. Ludin, M. Elke,
H.E. Schmitt
Zur Häufigkeit des Gliedmaßenarterienverschlusses bei
1864 berufstätigen Männern. Basler Studie II
Schweiz. med. Wschr. 97 (1967), 102-105
65. Willms, B., S. Karlheim, C.T. Ehlers
Untersuchungen zur diabetischen Makroangiopathie
In: Hild, R., Spaan H., Therapiekontrolle in der Angiologie
Witzstock Baden-Baden / Brüssel / New York 1979, 230
66. Wilson, J.L., H.F. Root, A. Marble
Controlled versus free diet management of diabetes
JAMA 147 (1951), 1526-1529
67. Wollenweber, J., P. Doenecke, H. Greten, R. Hild,
F. Nobbe, F.H. Schmidt, E. Wagner
Zur Häufigkeit von Hyperlipidämie, Hyperuricämie, Dia-
betes mellitus, Hypertonie und Übergewicht bei arteriel-
ler Verschlusskrankheit
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971), 103-107
68. Yao, S.T., J.T. Hobbs, W.T. Irvine
Ankle systolic pressure measurements in arterial
disease affecting the lower limbs
Brit. J. Surg. 56 (1969), 676-678

LEBENS LAUF

=====

Ich wurde am 10. März 1954 in Miesbach/Obb. als dritter Sohn des Finanzbeamten Engelbert Oberparleiter und seiner Ehefrau Emilie geboren. Im Alter von zwei Jahren kam ich durch die Versetzung meines Vaters nach München.

1960 wurde ich in der Volksschule an der Dachauerstraße eingeschult. 1964 bestand ich die Aufnahmeprüfung an die Höhere Schule und wechselte an das Gisela-Gymnasium in München-Schwabing. Dort bestand ich im Frühjahr 1973 die Reifeprüfung.

Am 1. Juli 1973 wurde ich zum Sanitätsdienst der Bundeswehr einberufen. Nach vier Monaten Dienstzeit wurde ich zum Studium entlassen.

Im Sommersemester 1974 erhielt ich die Zulassung zum Medizinstudium unter Anrechnung eines Semesters Physikstudium. Im August 1975 legte ich die Ärztliche Vorprüfung, im August 1976 den ersten Abschnitt und im März 1979 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Das Praktische Jahr verbrachte ich auf der V. Med. Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing, der Chir. Abteilung des Städt. Krankenhauses Landshut und der Dermatologischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing.

Im April 1980 legte ich den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab und erhielt am 5. Mai 1980 die Approbation als Arzt.

Am 1. Juli 1980 wurde ich zur weiteren Ableistung meines Grundwehrdienstes als Truppenarzt einberufen.

